

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNAN-MANAGUA

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA



*Evaluación Clínica y Radiológica de los pacientes con Hemangiomas Infantiles Involucionados manejados con Propanolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, durante el período Marzo 2012 a Diciembre 2014.*

Autora:

Karena Jaritza Vega Torres. MD.

Tutora:

Maribel Palacios Sequeira. MD.

Pediatra-Dermatóloga

Managua, Marzo 2015.

## **DEDICATORIA**

A **Dios** fuente de luz e inspiración en mi vida.

A **mis padres** por el apoyo incondicional que me han brindado durante todos estos años, verdaderos dueños y merecedores de este esfuerzo.

A **mi esposo** promoviéndome el amor al trabajo, el deseo de superación y de ser mejor cada día.

A **todos los niños** fuente de mi inspiración y deseo de superación.

A **todas las personas** que estuvieron conmigo brindándome su apoyo.

## **AGRADECIMIENTO**

*A nuestro **señor Jesucristo**, por haberme acompañado, dado la fuerza necesaria para concluir esta etapa de mi vida y culminación de este trabajo.*

*A **mi tutora: Dra. Maribel Palacios Sequeira**, por su apoyo incondicional, buena voluntad, paciencia y desinteresada ayuda, sin la que no hubiera sido posible la realización de este trabajo.*

*A **mis padres**, quienes siempre han estado a mi lado apoyándome para seguir adelante.*

*A **mi esposo**, por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida.*

*A **las personas**, que de forma voluntaria cooperaron para la realización de este trabajo.*

## OPINIÓN DEL TUTOR

Los hemangiomas infantiles son los tumores más frecuentes en la infancia, en su fase proliferativa (primeros 6 a 18 meses) pueden duplicar o triplicar su tamaño, para posteriormente estabilizarse, el tamaño de los hemangiomas puede ir de lesiones pequeñas, superficiales y benignas, a formas extensas y profundas que amenazan la función de los tejidos subyacentes. Se ha demostrado que el 90% de las lesiones ha involucionado completamente a los 9 años de edad.

Si consideramos el impacto psicológico que una tumoración vascular visible provoca en el desarrollo del niño y en sus padres durante un período prolongado, y la mínima morbilidad que en la actualidad representan algunos tratamientos como propranolol, que ha demostrado tener una acción sistémica sobre hemangiomas proliferantes con mejoría en su consistencia y coloración, con efectos definitivos, y efectos adversos mínimos.

Motivados por brindar salud física, mental y social a nuestros niños decidimos "Evaluar los hallazgos clínico y radiológico de los pacientes con hemangiomas infantiles involucionados, manejados con propranolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período de Marzo 2012 a Diciembre de 2014.

Realizándose un estudio descriptivo prospectivo constituido por 54 pacientes con diagnósticos de hemangiomas infantiles involucionados, se dio seguimiento a los pacientes durante 18 meses y fueron citados a los 7 meses y al año después de suspenderse la terapia con propranolol para la evaluación radiológica final, obteniéndose los siguientes resultados: edad promedio de 6.12 meses, predominio el sexo femenino y originarios de Managua, predominaron los hemangiomas con lesiones únicas, de tipo focal y superficial, tamaño promedio de 4.6 cm, obteniéndose la involución completa del hemangioma en un promedio de 9.1 mes.

En hemangiomas involucionados los hallazgos clínicos observados fueron cicatriz e hipopigmentación cutánea y en el ultrasonido doppler de control redundancia cutánea y masas adiposas, con reducción del espesor de la lesión, disminución de la velocidad del flujo venoso y arterial, todos estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), demostrándose así una correlación clínica con los hallazgos radiológicos de la involución completa de las lesiones, quedando demostrado la eficacia del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

Considero que este estudio ha cumplido con el objetivo propuesto y los requisitos metodológicos de la enseñanza científica, esperando sea de utilidad en la práctica pediátrica.

Dra. Maribel de los Ángeles Palacios.  
Pediatra Dermatóloga

## RESUMEN

Los Hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes de la infancia con un comportamiento biológico único. Se caracterizan por ser lesiones inaparentes o escasamente desarrolladas al momento de nacer, crecen a una velocidad variable durante los primeros 12 a 18 meses de vida en los últimos 5 años se ha reportado la excelente respuesta de los hemangiomas al tratamiento con propranolol oral.

El clorhidrato de propranolol es un beta bloqueante no selectivo que produjo involución dramática de los hemangiomas en series de casos descritos a nivel internacional. En nuestro país en el 2013 se realizó un estudio donde se valoró el uso de propranolol en hemangiomas infantiles, sin embargo no se dio seguimiento a estos pacientes ni se realizó controles ultrasonográficos; por tal motivo, se consideró de interés "Evaluar la correlación clínico-radiológica de los pacientes con hemangiomas infantiles involucionados tratados con propranolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de Marzo 2012 a Diciembre 2014".

Realizándose un estudio descriptivo prospectivo constituido por 54 pacientes con diagnósticos de hemangiomas infantiles involucionados que cumplieron los criterios de inclusión, se dio seguimiento a los pacientes durante 18 meses y fueron citaron a los 7 meses y al año después de suspenderse la terapia con propranolol para la evaluación radiológica final, obteniéndose los siguientes resultados:

El grupo de etáreo más afectados fueron los menores de un año con una edad promedio de 6.12 meses, predominó el sexo femenino y originarios del departamento de Managua.

Predominaron los hemangiomas con lesiones únicas, de tipo focal y de localización superficial, con un tamaño promedio de 4.64 cm.

La dosis de propranolol administrada a nuestros pacientes fue de 1-2.5 mg/kg/día, con intervalos de cada 12 horas.

En hemangiomas involucionados los hallazgos clínicos observados fueron cicatriz e hipopigmentación cutánea y en el ultrasonido doppler de control redundancia cutánea y masas adiposas, con reducción del espesor de la lesión, disminución de la velocidad del flujo venoso y arterial, todos estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), demostrándose así una correlación clínica con los hallazgos radiológicos de la involución completa de las lesiones, quedando demostrado la eficacia del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles; por tal motivo es importante dar a conocer los resultados de nuestro estudio y crear normativas de manejo terapéutico de hemangioma que incluyan al clorhidrato de propranolol como primera línea de tratamiento de los hemangiomas infantiles.

## ÍNDICE

DEDICATORIA	i.
AGRADECIMIENTO	ii.
OPINIÓN DEL TUTOR	iii.
RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. JUSTIFICACIÓN	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V. OBJETIVOS	8
VI. MARCO TEÓRICO	9
VII. DISEÑO METODOLÓGICO	30
VIII. RESULTADOS	34
IX. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	37
X. CONCLUSIONES	42
XI. RECOMENDACIONES	43
XII. BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	47

## I. INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles, son tumores benignos de células endoteliales caracterizado por una historia natural de crecimiento y regresión, más frecuentes en la infancia, con una incidencia del 5% al 10% de todos los recién nacidos, con un 5% en todos los niños de raza blanca, hasta un 22% de los prematuros y una menor incidencia en grupos étnicos no caucásicos. Son más frecuente en el sexo femenino con una relación 3:1-2:1 respecto al masculino. (1, 3, 4, 11, 12)

En ciertas localizaciones pueden comprometer funciones vitales o causar desfiguración. El tratamiento de primera línea para la prevención del crecimiento de los hemangiomas infantiles han sido los corticoesteroides sistémicos, que se inician en las primeras semanas de vida, sin embargo puede desarrollar efectos adversos significativos. <sup>(1)</sup>

Las terapias de segunda línea incluyen vincristina e interferón- $\alpha$ , que también tienen efectos adversos graves. (1, 3, 11,12)

El clorhidrato de propranolol es un  $\beta$ -bloqueante no selectivo que se ha observado que produjo involución dramática de los hemangiomas infantiles en series de casos. Se desconoce el mecanismo exacto de acción del propranolol. Se ha demostrado que disminuye el flujo arterial, además de la señalización a través de  $\beta$ -receptores, causando apoptosis de las células endoteliales, e inhibición de la amilogénesis. (1, 3, 5, 6, 11)

En el 2013 se realizó un estudio en nuestro hospital donde se valoró el uso de propranolol en hemangiomas infantiles, sin embargo no se dio seguimiento a estos pacientes ni se realizó controles ultrasonográficos, dado los efectos demostrados sobre los hemangiomas decidimos correlacionar los hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes con hemangiomas infantiles involucionados, manejados con clorhidrato de propranolol. <sup>(6)</sup>

## II. ANTECEDENTES

Los hemangiomas datan de los siglos atrás siendo el primer tratamiento la excisión quirúrgica, la cual conllevaba a hemorragias incontrolables y muerte súbita en algunos de los pacientes. Esto conllevó a la búsqueda de nuevos tratamientos menos invasivos y efectivos en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. <sup>(2, 3)</sup>

Los  $\beta$ -bloqueantes orales principalmente el propranolol se considera desde su primera publicación en el año 2008 (Léauté-Labrèze y colaboradores), una opción más en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, al demostrarse que el propranolol inhibe el crecimiento de los hemangiomas infantiles con efectos secundarios escasos.

Melanie Saint-Jean, "et al". Uso del propranolol para el tratamiento de hemangiomas infantiles ulcerados. Academia de Dermatología USA. Se realizó un estudio observacional retrospectivo desde enero del 2008 a septiembre del 2009. Las conclusiones fueron las siguientes: la población incluía 23 niñas (70%) y 10 niños (30%). Se conoció la edad gestacional al nacer de 17 pacientes, 4 (24%) eran prematuros. La región anatómica más comúnmente afectada fue la cabeza y cuello (17/33, 51%). Las membranas mucosas estaban comprometidas en 6 lesiones, con hemangioma infantil en labio superior de 5 infantes y la nariz de otro. Se encontraron 11 hemangiomas superficiales y 22 mixtos. <sup>(9)</sup>

Kramber D, Muñoz P, et al. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Estudio descriptivo observacional realizado en la Unidad de Dermatología del Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile; entre Julio 2008 y Junio 2010, analizaron las características clínicas de 30 pacientes con hemangiomas infantiles que requerían tratamiento sistémico con propranolol usando dosis de 2 mg/kg/día en dos tomas diarias obteniendo los siguientes resultados: el 77% de los pacientes eran del sexo femenino, 40% de los hemangiomas eran segmentados, 90% eran únicos, 67% estaban localizados en la cabeza y cuello, el 23% estaban ulcerados. El tratamiento se inició en

promedio a los 119 días de vida y duro en promedio 7 meses. En la totalidad de los pacientes el uso de propranolol aceleró el inicio de la involución del hemangioma y la disminución del color, brillo y crecimiento. No se presentaron efectos adversos importantes en la mayoría de los pacientes. <sup>(7)</sup>

Bernabeu-Wittela, Pereyra-Rodríguez, et al. El Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas graves: Serie de 28 pacientes con hemangiomas graves en fase proliferativa, o en fase involutiva si presentaban importante deformidad residual, desde Junio de 2008 hasta Diciembre de 2009; hospital infantil, Chile. Estudio descriptivo observacional. Fueron tratados con propranolol oral a dosis de 2 mg/kg/día y seguidos hasta Septiembre de 2010. Se analizaron las características epidemiológicas, la respuesta al mes, 3, 6, 9, 12 y 18 meses y se registraron los efectos adversos. Se trataron 36 hemangiomas en 28 pacientes. El tratamiento con propranolol fue efectivo en todos los casos, con respuesta completa o buena en el 88.2% de los casos a los 6 meses de tratamiento. El efecto fue evidente en las primeras horas tras instaurar el tratamiento, siendo útil tanto en fase proliferativa como involutiva. En hemangiomas ulcerados el tiempo medio de cicatrización fue de 61 días. Concluyeron que el propranolol oral induce una mejoría rápida y mantenida en la gran mayoría de los hemangiomas, acortando considerablemente su evolución natural y con escasos efectos secundarios. <sup>(2)</sup>

Hogeling M, Adams S, et al. Uso de propranolol en hemangiomas infantiles, estudiaron la eficacia y seguridad del propranolol como tratamiento de hemangiomas infantiles en el departamento de Dermatología Pediátrica y Cirugía Pediátrica del Sydney Children's Hospital, Randwick, Australia. Entre Junio del 2009 y Diciembre de 2010. Este estudio controlado aleatorio reveló que el propranolol es una medicación segura y eficaz para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Incluso con un número reducido y un grupo heterogéneo, los valores de p muestran una importante reducción suficiente del volumen, del color y elevación como para justificar el uso de propranolol como opción de primera línea para hemangiomas infantiles potencialmente desfigurantes o complicados. <sup>(6)</sup>

Vilarrasa Rull E. Tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol, estudio prospectivo abierto con 25 pacientes, manejo y evolución. Realizado en el servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de la Universidad Autónoma de Barcelona España, en Septiembre 2011 obtuvieron los siguientes resultados: 25 pacientes fueron incluidos en el estudio, 19 niñas y 6 niños. La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 6,7 (rango entre 2 y 36 meses) el tipo de hemangioma predominante fue el mixto (76%), mientras que en el 12% era superficial y en el otro 12% profundo. En el 66% de los casos el hemangioma mostraba una distribución focal, mientras que en el 34% restante eran segmentarios. La dosis media de propranolol al inicio del tratamiento fue de 2 mg/kg/día dividido en dos tomas diarias en 6 pacientes; mientras que en 14 pacientes se inició a 1 mg/kg/día y a 1.5 mg/kg/día en 5, aumentándose a 2 mg/kg/día la semana siguiente. En general, el propranolol fue rápido y efectivo en la reducción del tamaño y color de los hemangiomas en esta serie de casos. Al final de la primera semana de tratamiento todos los pacientes presentaron algún tipo de mejoría clínica de las lesiones (entre el 30 y el 90% de mejoría en la escala visual analógica (EVA) de severidad del hemangioma) a lo largo del tratamiento con propranolol, exceptuando un caso: paciente número 22, de 36 semanas, en la que el hemangioma localizado en la punta nasal permaneció invariable una semana después de haber iniciado la terapia. El 36% de los casos presentaron una mejoría del 50% o superior en la puntuación de la EVA de la gravedad del hemangioma durante las 2 primeras semanas de tratamiento; el 56% durante las primeras 4 semanas de tratamiento y el 80% dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. <sup>(10)</sup>

Ahmed A. Talot, et al. Evaluación clínica y radiológica del propranolol en el tratamiento hemangiomas Infantiles. 2011. Estudio realizado en el departamento de pediatría del hospital infantil del Cairo, Egipto; Se evaluaron a cincuenta lactantes con hemangiomas infantiles tratados con propranolol oral en una dosis de 2 mg/kg/día. Encontrando que los primeros efectos notables en el tratamiento propranolol fueron los cambios en el color y el ablandamiento de los hemangiomas, seguido de la regresión de sus tamaños.

Los cambios de color clínicamente se han demostrado objetivamente por el aclaramiento estadísticamente significativa del color ( $P \leq 0,001$ ). Por otra parte, el ablandamiento de las lesiones seguidas de la regresión clínicamente se ha demostrado objetivamente por cambios estadísticamente significativos en el grosor de las lesiones ( $P \leq 0,01$ ) y el índice de resistencia ultrasonográficos ( $P \leq 0,01$ ) y en 12.5% se encontró al final del tratamiento tejido fibroso residual. <sup>(11)</sup>

Salazar Narváez C, et al. Uso de propranolol en hemangiomas infantiles en el servicio de Dermatología del Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera. 2013. Estudio prospectivo. Observaron los siguientes resultados: el 65.5% de los pacientes eran del sexo femenino, eran únicos en el 95.2%, la edad más afectadas eran los menores de 6 meses 33.3%, el 14.2% de los pacientes había recibido previamente corticoides, la dosis más usada del propranolol fue de 1-2.5 mg/kg/día en 88.1%, encontrando en el 53.6% que en menos de 4 semanas se logró el aclaramiento y disminución inicial del hemangioma, lográndose la resolución completa en menos de 6 semanas en el 86.9% que se trató con propranolol. <sup>(12)</sup>

Giachetti, García-Mònaco, et al. 2014. Tratamiento con propranolol oral a largo y corto plazo reduce el riesgo de recaída. Estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, en el servicio de dermatología pediátrica. Estudio retrospectivo de cohorte en 30 pacientes con hemangiomas complicados, dividiéndolos en dos grupos los que recibieron menos de 8 meses de tratamientos (corto plazo) y los que recibieron más de 8 meses (largo plazo), donde el grupo a corto plazo el 90% presentaron recaídas después de suspender el tratamiento en comparación al grupo de largo plazo donde el 5% presento recaída 2 meses posterior al tratamiento asociándose a una menor tasa de recaída que con el tratamiento a corto plazo. En los resultados ecográficos observaron en los 30 pacientes que al final del tratamiento el 13.3% mostro una reducción en el espesor de menos de 50%, 46.6% de 50-75% y el 40% una reducción de más del 75% de reducción. <sup>(18)</sup>

### **III. JUSTIFICACIÓN.**

El clorhidrato de propranolol es un  $\beta$ -bloqueante no selectivo que en la literatura se ha descrito que produjo una involución dramática de los hemangiomas infantiles.

En nuestro país no contamos con estudios clínico- radiológicos sobre el uso de propranolol en hemangiomas involucionados, a nivel internacional se describen series de casos. Necesitamos conocer la evolución clínica y radiológica de los pacientes con hemangiomas infantiles manejados con propranolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera para evaluar los beneficios del mismo, durante el periodo Marzo 2012 a Diciembre 2014.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los hallazgos clínicos y radiológicos en pacientes con hemangiomas infantiles involucionados, que fueron manejados con propanolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período de Marzo del 2012 a Diciembre de 2014?

## **V. OBJETIVOS:**

### **Objetivo General:**

Evaluar los hallazgos clínico y radiológico de los pacientes con hemangiomas infantiles involucionados, manejados con propranolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período de Marzo 2012 a Diciembre de 2014.

### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Conocer las características clínicas y dosis de propranolol de los pacientes con hemangiomas infantiles en la población en estudio.
3. Describir los hallazgos clínicos y radiológicos de los hemangiomas involucionados en la población en estudio.

## VI. MARCO TEÓRICO

### Hemangiomas infantiles:

Son los tumores más frecuentes en la infancia. Algunos estudios refieren una incidencia del 5% en todos los niños de raza blanca, hasta un 22% de los prematuros con menos de 1.000 g al nacimiento, y una menor incidencia en grupos étnicos no caucásicos. Son más frecuentes en el sexo femenino se describe una relación 3:1-2:1 respecto al masculino, especialmente los segmentarios que sugiere una influencia hormonal en la angiogénesis, es algo que todavía no ha podido explicarse. En 80% de los pacientes se trata generalmente de lesiones únicas, el resto de los pacientes desarrollan múltiples lesiones. (1, 3, 4, 11, 12)

El tamaño de los hemangiomas puede ir de lesiones pequeñas, superficiales y benignas, a formas extensas y profundas que amenazan la función de los tejidos subyacentes. En el caso de afectación periorcular, Shields establece que las lesiones mayores de 1 cm tienen más probabilidad de producir las complicaciones. (4)

### Etiopatogenia:

Aunque la presencia de Hemangiomas infantiles es frecuente en hermanos, la mayoría son esporádicos sin implicación de factores hereditarios, excepto en casos excepcionales de hemangiomas infantiles familiares con un posible patrón de herencia autosómico dominante.

En cuanto a su origen, 2 Teorías permanecen vigentes sometidas a constante investigación:

- 1) Origen trofoblástico o placentario (Similitud celular, inmunológica y molecular de hemangioma y placenta; mujeres que se les realizaron biopsias coriales tienen mayor tasa de hijos con hemangiomas).

2) Teoría de la vasculogénesis (proceso por el que las células precursoras del endotelio originan vasos sanguíneos) y la angiogénesis (desarrollo de nuevos vasos a partir de los existentes).

Aunque se desconoce la fisiopatología exacta del crecimiento y de la involución de los hemangiomas parece que durante la fase proliferativa se forman acúmulos densos de células endoteliales que forman pequeños capilares. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se han detectado marcadores celulares, incluyendo antígeno nuclear de proliferación celular, colagenasa tipo IV, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), urocinasa y selectina-E. Además, se ha indicado la implicación de factores hormonales y sustancias angiogénicas segregadas por diversos tipos celulares.

Todos los hemangiomas infantiles presentan inmunorreactividad histológica positiva frente al "GLUT-1", lo que permite distinguirlos de los hemangiomas congénitos y de las malformaciones vasculares. La importancia de la vasculogénesis es más controvertida, aunque la presencia de arterias anómalas en algunos hemangiomas extensos se ha atribuido a defectos del desarrollo que se producen alrededor de la semana 8 a 10 de la gestación. Los mecanismos causantes de la involución espontánea son aún más desconocidos.

#### Características clínicas:

Se caracterizan por ser de aparición y crecimiento posnatal aunque el 30–50% pueden estar presentes al nacimiento, y pueden proliferar durante los primeros meses de vida para involucionar siempre antes de la pubertad. Por tanto, es un tumor exclusivo de la infancia y no existe en la vida adulta. Se localizan más frecuentemente en la cabeza y en el cuello (80%), seguido del tronco y de las extremidades, aunque pueden situarse en cualquier parte del cuerpo. Todo hemangioma sigue una evolución característica en el tiempo y si no es así, no es ni debe llamarse hemangioma.

El hemangioma se desarrolla siguiendo tres fases evolutivas:

Fase inicial: al principio se manifiestan como zonas pálidas, equimóticas, telangiectasias, máculas rosadas, micro pápulas rojizas agrupadas o úlceras (lesión precursora). El diagnóstico diferencial en este momento puede ser muy amplio.

Fase proliferativa: Entre la segunda y la sexta semana de vida aumenta de tamaño, y se transforman en pápulas, placas, nódulos o tumores de color rojo intenso y superficie lisa o lobulada. Durante esta fase (primeros 6 o 18 meses) pueden duplicar o triplicar su tamaño, posteriormente estabilizan su tamaño.

Fase involutiva: Los signos indicativos de regresión son la aparición de tractos fibrosos blanquecinos en su superficie y de una coloración gris-rosada o violácea. Un 50% de las lesiones ha involucionado completamente a los 5 años, un 75% a los 7 años y un 90% a los 9 años. Cuanto antes aparecen los signos de regresión, mejor y más temprano es el resultado estético final. Los hemangiomas localizados en la punta nasal, los labios y la zona parotídea involucionan con más lentitud. En general, los que más tardan en involucionar suelen dar lugar a una lesión residual proporcional al tamaño inicial.

El hemangioma cutáneo desde el punto de vista clínico-patológico puede ser superficial, profundo y compuesto o mixto, depende de la localización histológica en la piel, del color de la lesión y su profundidad.

Hemangiomas superficiales (62%): son los mal llamados “angiomas capilares”. Se ubican en la parte superficial de la dermis, son tumores lobulados, de color rojo intenso o violáceos, bien delimitados, con capilares diminutos que protruyen en su superficie y les confieren su morfología típica “en fresa”. El tamaño es variable, la consistencia es blanda y no desaparecen completamente con la vitropresión.

Hemangiomas profundos: son los mal llamados “angiomas cavernosos”. Se localizan en la dermis profunda y en la hipodermis. Son menos frecuentes

(15%) y se manifiestan como placas, nódulos o tumores eritemato azulados (a veces el color de la piel es normal), están mal delimitados. La superficie puede ser irregular, con venas dilatadas y telangiectasias.

Hemangiomas compuestos o mixtos (22%): coexisten los componentes superficial y profundo.

Habitualmente, los Hemangiomas se presentan como una lesión cutánea única, pero en un 5% de los casos las lesiones son múltiples. Cuando hay 5 o más hemangiomas (Hemangiomatosis neonatal), hay mayor probabilidad de presentar hemangiomas en órganos internos.

En cuanto a su distribución según superficie corporal afectada se han descrito dos patrones de distribución de los hemangiomas faciales, uno focal, más frecuente, de aspecto tumoral y localización preferente cerca de líneas de fusión entre centros de crecimiento mesénquimal o entre éstos y el ectodermo facial.

Por ello todas estas lesiones faciales se localizan en la zona centrofacial donde se encuentra la mayor densidad de líneas de fusión. Ante este hallazgo especulan que los angioblastos aberrantes embolizados llegarían con preferencia a estas zonas, bien por la inherente necesidad del neuromesénquima de atraer precursores vasculares, de los que inicialmente este tejido carece, a diferencia del mesénquima de origen mesodérmico; o bien, por la naturaleza de arterias terminales de los vasos que irrigan cada centro de crecimiento mesenquimal, lo que favorecería el atrapamiento de las células embolizadas en su territorio de perfusión, antes de que se creen anastomosis arteriales entre centros adyacentes, algo que sólo ocurre cuando éstos se fusionan. El segundo patrón de distribución de los hemangiomas que abarcaría al resto, corresponde a aquellos que tienen una distribución segmentaria y aspecto en placa, y podrían deberse a un momento más precoz en la embolización de las células placentarias respecto a los focales. <sup>(10)</sup>

Hemangiomas focales: Son lesiones redondeadas, que pueden trazarse con un compás, como nódulos o placas. Generalmente son asintomáticos.

Hemangiomas segmentarios: Se presentan como placas lineales o con un patrón geográfico (desarrollo de metámeras). Son más propensos a asociar complicaciones, tales como ulceración, malformaciones asociadas y situaciones de riesgo vital. Siendo los más frecuentes en este grupo los hemangiomas faciales, los cuales se dividieron siguiendo los territorios embrionarios segmentarios propuestos por Haggstrom y colaboradores dividiéndolos en segmento Frontotemporal que incluye parpados superiores (S1), maxilar (S2), mandibular (S3) y frontonasal (S4).<sup>(10)</sup>

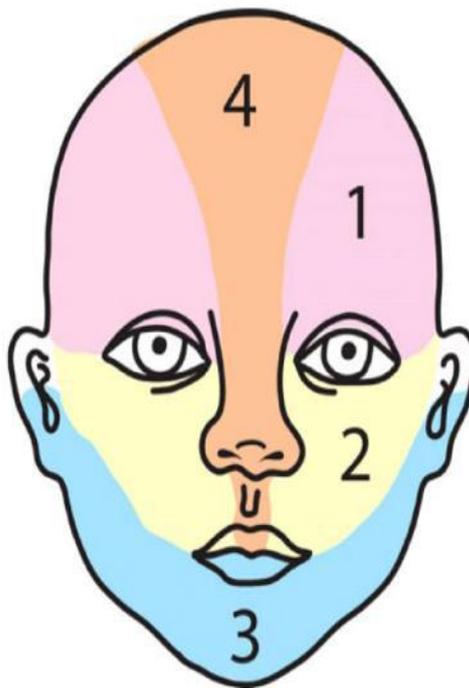


Figura 1: Mapa segmentario facial propuesto por Haggstrom y colaboradores.

Complicaciones:

a. Complicaciones relacionadas con el propio hemangioma:

Ulceración: Es la complicación más frecuente (5–10%). Se debe a la isquemia y necrosis de la lesión. Más frecuente en los segmentarios (29%) que en los focales (8%).

Las lesiones ulceradas tienden a involucionar más rápidamente. Los hemangiomas ulcerados tienen el riesgo de sobre infectarse, con destrucción de los tejidos blandos o del cartílago subyacente, y de formar cicatrices que obligan a un tratamiento quirúrgico posterior.

Hemorragia: infrecuentes en los hemangiomas cutáneos, aunque si es común una hemorragia leve o moderada en los ulcerados, que suelen resolverse mediante compresión directa.

Insuficiencia cardíaca: En hemangiomas de gran tamaño sobre todo si existen hemangiomas hepáticos asociados.

Secuelas estéticas: entre un 20 y un 40% de los hemangiomas deja cambios cutáneos residuales, como telangiectasias, hipopigmentación, cicatrices atróficas y masas fibroadiposas.

b. Complicaciones relacionadas con la localización:

La localización del hemangioma es un factor determinante de su gravedad. Las lesiones pequeñas que proliferan lentamente pueden ser muy problemáticas, incluso pueden suponer riesgo vital si afectan a estructuras anatómicas y funcionalmente importantes.

Hemangioma periorbitario: Especialmente los localizados en el párpado superior suponen un riesgo para la visión y deben valorarse cuidadosamente. La complicación más frecuente es el astigmatismo, secundario a compresión y deformidad corneal. Si las lesiones impiden una correcta apertura palpebral pueden provocar ambliopía.

Hemangioma de la vía aérea superior: tradicional

Hemangioma periauricular y parotídeo: Pueden ocluir el conducto auditivo externo y provocar una hipoacusia de transmisión reversible cuando involucionan.

Diagnóstico de los tumores vasculares infantiles:

Aproximadamente un 90% de los hemangiomas se diagnostican fácilmente en función de las características clínicas previamente expuestas, no tienen complicaciones y no se asocian con alteraciones extra cutáneas, por lo que no es preciso solicitar exploraciones complementarias; pueden realizarse exploraciones complementarias no invasivas en el período de observación en los siguientes casos:

- Si existen dudas diagnósticas de estar ante un hemangioma.
- Para valorar la extensión cutánea y extra cutánea del tumor.
- Para seguir la evolución espontánea o la respuesta al tratamiento.
- En caso de complicaciones, tales como la hemorragia de hemangiomas viscerales.
- Cuando puedan existir malformaciones asociadas aumento del dímero D en el síndrome de Kasabach-Merrit.

Esta indicado realizar estudio de hormonas tiroideas (T4 libre y TSH) en hemangiomas extensos, sobre todo en los hepáticos multifocales y difusos.

Los estudios habitualmente más recomendados y utilizados son los siguientes:

1. Estudios de imagen:

1.1. Ecografía simple: combinada con imágenes doppler en color y análisis espectral doppler: Sirven para valorar el contenido tisular y las características del flujo de las lesiones vasculares. Son técnicas no invasivas, relativamente

baratas, pero que no permiten valorar con precisión la extensión de las lesiones y dependen de la experiencia del ecografista.

Los Hemangiomas se presentan como una masa de partes blandas muy vascularizada identificándose al doppler color venas y arterias de baja resistencia pudiéndose demostrar los vasos que alimentan la lesión y su calibre. Son de predominio ecogénico, pero puede ser hipoecogénico o mixto en caso de lesiones cavernosas. La ecografía resulta de gran utilidad a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento. <sup>(14, 19)</sup>

1.2. Resonancia magnética (RM) sin o con gadolinio angioresonancia es la técnica de elección para el estudio de las lesiones vasculares cutáneas. Permite valorar la naturaleza y la extensión exacta de éstas, lo que es muy importante previo a tomar decisiones terapéuticas.

Indicaciones:

Hemangiomas lumbosacros, si la ecografía es patológica o en mayores de 4 meses para descartar disrafismo oculto o extensión intraespinal.

Hemangiomas perineales extensos, ya que se pueden asociar con anomalías urogenitales o anales.

Hemangiomas segmentarios de la cabeza y del cuello, hemangiomatosis neonatal difusa con hemangiomas sangrantes en el tracto digestivo.

2.-Prueba de Laboratorio:

El hemograma y el estudio de coagulación pueden ser útiles para valorar anemia aguda o crónica por hemorragia de las lesiones cutáneas o viscerales (sobre todo digestivas en la hemangiomatosis neonatal difusa) o trombocitopenia moderada en hemangiomas hepáticos localizados o trombocitopenia grave asociada con hipofibrinogenemia.

### 3. Endoscopia:

La laringoscopia puede estar indicada para valorar si existe obstrucción de la vía aérea. La endoscopia digestiva es útil en pacientes con hemangiomatosis neonatal.

### 4. Estudio oftalmológico:

Este estudio es recomendable en los hemangiomas palpebrales, ya que pueden ocluir la hendidura palpebral, distorsionar la córnea, y dañar la visión del niño. También debe indicarse un examen oftalmológico cuando se trata de hemangiomas cervicofaciales de gran tamaño.

### 5. Estudio cardiológico:

En hemangiomas cervicofaciales o torácicos de gran tamaño para descartar asociación con coartación de aorta u otras malformaciones vasculares, y en hemangiomas hepáticos que presenten insuficiencia cardíaca.

### 6. Biopsia/estudio histológico: Es la prueba diagnóstica definitiva.

### Tratamiento de los tumores vasculares infantiles:

La mayoría de los hemangiomas (80–90%) no va a requerir tratamiento. Si consideramos el impacto psicológico que una tumoración vascular visible provoca en el desarrollo del niño y en sus padres durante un período prolongado, y la mínima morbilidad que en la actualidad representan algunos tratamientos (los esteroides o la extirpación quirúrgica), la postura de abstención terapéutica puede ser la más cómoda, pero no la más indicada de forma generalizada.

### Objetivos:

Prevenir o tratar las complicaciones.

Minimizar el estrés psicosocial al niño y a su familia.

Evitar procedimientos intensivos, con secuelas potenciales.

Prevenir o tratar la ulceración para minimizar la infección, dolor, cicatrización.

Prevenir la desfiguración permanente.

Tipos de tratamiento:

1.-Actitud expectante: indicada en niños asintomáticos (hemangiomas pequeños, localizados lejos de zonas con posible daño funcional y velocidad de crecimiento lenta y en el RICH).

Además de evaluar al paciente, se debe tener en cuenta la opinión de los padres. En el seguimiento por consulta se recomienda en la primera visita explicar la evolución natural de la lesión y su pronóstico, discutir las ventajas y las desventajas de los distintos tratamientos, revisiones clínicas frecuentes (cada 15–30 días) en los niños más pequeños o cada 1–2 meses hasta que los hemangiomas inicien su regresión, medir y fotografiar la lesión para constatar su ritmo de crecimiento y eventual involución, mostrar la evolución de casos semejantes y apoyo emocional.

2.-Tratamiento activo: indicado en niños sintomáticos (cualquier caso que implique amenaza para la vida, para la función de órganos próximos o que pueda provocar secuelas importantes, como en el caso de:

Hemangioma periorbitario que provoca trastorno de la función visual.

Hemangioma subglótico de tamaño medio con reducción de la vía aérea inferior al 50%, sin extensión extra laríngea constatada por RM.

Hemangioma del canal auditivo externo que puede producir alteración de la función auditiva y como consecuencia un retraso en la adquisición del lenguaje.

Hemangioma de la región anogenital con alteración de la función intestinal o urinaria.

Complicaciones como hemorragia, ulceración, infección secundaria y dolor.

Hemangiomas de crecimiento rápido que produzcan o puedan producir deformidad de la cara o de otras localizaciones.

Afectación importante de la estética.

Lesiones con afectación visceral que provoca una ICC (hemangioma hepático) o una hemorragia grave (hemangioma gastrointestinal).

HEK y angioblastoma asociados o no con el síndrome de Kasabach-Merritt.

Problemas psicológicos en los familiares o en el paciente, debido a la presencia del tumor o sus secuelas.

Dentro del tratamiento activo hay varias posibilidades e indicaciones para cada una de éstas:

2.1. Tratamiento quirúrgico: hay que tener en cuenta 3 puntos importantes: debe ser bajo consenso entre la familia y el equipo médico, hay que valorar los criterios de resecabilidad y la toma de decisión debe ser precoz.

Las indicaciones más reconocidas son hemangioma periorbitario, parotídeo, labial, punta de la nariz, NICH, angioblastoma, HEK (si las condiciones clínicas del paciente lo permiten) y para la corrección de las deformidades estéticas residuales.

2.2. Tratamiento farmacológico: Indicado en el resto de las situaciones previamente incluidas en las indicaciones generales de tratamiento activo, teniendo en cuenta las diferentes opciones existentes según cada caso y evolución.

Corticoides sistémicos: debe utilizarse prednisona o prednisolona oral en una dosis no inferior a 2–3 mg/kg/día (5 mg/kg/día en el caso de hemangiomas graves como aquellos que obstruyen la vía respiratoria y en el síndrome de Kasabach-Merritt), en dosis única diaria administrada por la mañana. Es

importante comenzar el tratamiento siempre antes de los 6 meses de vida, para aprovechar una mejor respuesta en la fase proliferativa.

Los lactantes los suelen tolerar bien, aunque hay que tener en cuenta sus efectos secundarios más frecuentes en estos casos (inmunosupresión transitoria, molestias gastrointestinales, alteraciones del sueño y aumento del apetito), que son generalmente temporales. Hay que evaluar su respuesta a las 2–3 semanas.

Si se produce respuesta positiva, al comprobar que la lesión se ablanda, palidece y cesa su crecimiento (mejoría en un tercio de los casos o estabilización del crecimiento en otro tercio, durante los primeros 7–10 días de iniciado el tratamiento con corticoides): mantener la dosis inicial durante 4 semanas más y después disminuir lentamente hasta suspenderlos definitivamente 10 semanas más tarde.

Si durante la retirada de los corticoides se produce un recrecimiento del hemangioma (referido hasta en un 36% en distintas series): reinstaurar la dosis previa eficaz y mantenerla durante 4 semanas, reevaluar entonces la respuesta, y si fue favorable, se vuelven a retirar progresivamente.

Si no existe respuesta inicial (Hasta en un tercio del total de los casos, en ocasiones debida a una dosis insuficiente de corticoides): suspender el tratamiento con corticoides y en función del daño clínico y la edad del paciente comenzar con INF o Vincristina.

Corticoides intralesionales: es un tratamiento efectivo en indicaciones muy seleccionadas, que consigue evitar los efectos adversos de los corticoides sistémicos y su acción es más rápida (24–48 h). Sus posibles indicaciones son las siguientes:

Hemangioma cutáneo pequeño bien delimitado a nivel facial con localización problemática (párpado).

Hemangioma cutáneo que progresa a pesar de haber respondido inicialmente a los corticoides sistémicos.

Se suele utilizar el acetato de triamcinolona y el acetato de betametasona o dexametasona, en jeringas separadas de 2 ml, que se administrarán intralesionalmente en diferentes direcciones a través de una punción única o varias punciones, según el tamaño de la lesión y sin presión. Se pueden repetir las inyecciones con un intervalo medio de 4–8 semanas, hasta un máximo de 7 inyecciones. La respuesta clínica se observa en los primeros 3 días (blanqueamiento y posterior regresión de la masa). Marcada regresión en el 64%, moderada en el 24% y mínima en el 1%. La respuesta guarda relación con el volumen del hemangioma (si es superior a 20 cm<sup>3</sup>, presentara una peor respuesta).

Interferón 2a o 2b subcutáneo: Es un tratamiento igual de efectivo a cualquier edad y no sólo en la fase proliferativa. Su efectividad es mayor cuanto antes se inicie. La indicación más extendida para su uso ha sido en lesiones con riesgo vital o funcional grave, que no han respondido previamente a corticoides, teniendo en cuenta que está contraindicado en menores de 6 meses, y a valorar individualmente entre 6 y 12 meses, ya que en estas edades el riesgo de diplejía espástica relacionada con este tratamiento es más elevado. El 60% suele responder (más en hemangiomas de mejilla o parótida) con una reducción del tamaño de la lesión del 75%.

Se suele comenzar con una dosis de 1 millón de UI/m<sup>2</sup>/día durante 3 días, y se continúa con 2 millones de UI/m<sup>2</sup>/día durante otros 3 días, para posteriormente pasar a 3 millones de UI/m<sup>2</sup>/día, hasta obtener la respuesta deseada. La respuesta al INF se evalúa tras 3 meses de tratamiento en dosis completa:

Si hay buena respuesta (masa inferior a un tercio del tamaño inicial y/o 5 cm) se suspende el tratamiento.

Si hay respuesta parcial (masa superior a un tercio del tamaño inicial y/o 5 cm) se mantiene el INF hasta completar 6–10 meses.

Si hay ausencia de respuesta se suspende y se comienza con vincristina.

Si durante su administración aparece un síndrome pseudogripal, se trata con paracetamol sin modificar la dosis; si hay neutropenia con neutrófilos totales  $0,5 \times 10^9/l$  durante más de 14 días, se reducirá la dosis a la mitad, y si se sospecha de diplejía espástica (efecto adverso potencialmente irreversible), debe suspenderse y solicitarse valoración urgente por Neuropediatría.

Vincristina: Presenta una tasa de respuesta cercana al 100% en HI. No se ha constatado rebote tras suspenderla, se considera como una segunda opción terapéutica en la mayoría de los centros a nivel nacional y mundial. Sus indicaciones más reconocidas son las siguientes:

Cuando el tratamiento corticoideo ha fracasado y no hay un riesgo vital o funcional inmediato en pacientes de edad 6–12 meses.

Hemangiomas hepáticos con insuficiencia cardíaca y si no hay respuesta a corticoides, sola o asociada con éstos.

Cuando no pueden administrarse corticoides debido a efectos secundarios graves o a imposibilidad para retirarlos completamente.

Cuando el tratamiento con INF fracasa o si está contraindicado.

Se aconseja administrarla semanalmente por vía venosa central en una dosis de  $1.5 \text{ mg/m}^2$  (máximo 2 mg/dosis) y en niños menores de 10 kg en dosis de 0.05 mg/kg. Suelen responder en 4–6 semanas; no obstante, debe continuarse hasta completar un máximo de 16 semanas de tratamiento (hay algunos autores que llegan hasta 24 semanas).

Ciclofosfamida: De igual forma que la vincristina, en dosis bajas actúa como inhibidor de la angiogénesis en tumores de modelos murinos. Se ha descrito efectiva en 10 casos en la literatura médica, en hemangiomas diseminados

con riesgo vital no respondedores a los tratamientos previos. La pauta utilizada fue con dosis de 10 mg/kg/día, 4 días por semana, cada 14 días, de 1–4 ciclos. No se han detectado efectos secundarios destacables.

### Propranolol

Es un betabloqueador no selectivo que demostró tener una acción sistémica sobre hemangiomas proliferantes con mejoría en su consistencia y coloración con efectos definitivos, sin la presencia de efectos adversos. <sup>(5)</sup>

A principios de 2008, Léauté-Labrèze y colaboradores observaron de forma incidental la notoria eficacia del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles, previamente desconocida: tras añadir propranolol oral por problemas cardíacos asociados a dos niños con hemangiomas infantiles graves que estaban en tratamiento con corticoides orales, observaron una reducción patente del tamaño, color y consistencia de éstos en sólo una semana de tratamiento, incluso tras suspender los corticoides orales. Algo que no habían conseguido durante el tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Tras estos hallazgos casuales, administraron propranolol a dosis de 2 mg/kg/día a 9 niños más con hemangiomas infantiles graves o desfigurantes, con resultados espectaculares, demostrando que el propranolol puede inhibir el crecimiento de los hemangiomas infantiles. <sup>(4)</sup>

Su mecanismo de acción se ha estudiado ampliamente al tratarse de un fármaco que revolucionó el tratamiento del ángor pectoris. A través de sus receptores adrenérgicos reduce la frecuencia y el gasto cardíaco aunque inicialmente el efecto se retrasa por vasoconstricción periférica. La conducción nodal y la refractariedad aurículo ventricular son prolongadas y el flujo de sangre y presión disminuye en la mayoría de los territorios vasculares. El propranolol es un agonista parcial de los adrenoreceptores y receptores de serotonina y tiene efectos inhibitorios sobre el transportador de norpinefrina al estimular su liberación.

Los efectos del propranolol sobre los hemangiomas son pobremente entendidos. La fase proliferativa de las lesiones se caracteriza hemangiomas histológicamente por cúmulos de células endoteliales con frecuentes mitosis, un gran número de células cebadas y membranas basales multilaminadas. Dos factores proangiogénicos se ven involucrados y pueden ser blanco de los efectos del propranolol: el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Los niveles de ambos factores se presume que pueden disminuir, así como darse un aumento en la apoptosis de las células endoteliales en una matriz de tejido fibroadiposo en la fase de involución de los hemangiomas.

Otras explicaciones potenciales del efecto terapéutico del propranolol sobre los hemangiomas incluyen a la vasoconstricción que es visible inmediatamente después de iniciado el tratamiento por el cambio en el color y reblandecimiento de la lesión. Además, el propranolol inhibe la expresión del MMP-9 (enzima degradante angiogénica y de la matriz extracelular) y la HBMEC (células endoteliales microvasculares del cerebro humano) lo que le confiere propiedades antiangiogénicas debido a la participación de estas moléculas en la angiogénesis de los tumores.

Si bien no hay un protocolo claro de la administración de este fármaco la mayoría de los reportes sugiere una evaluación cardiológica con electrocardiograma basal e incluso algunos inician el medicamento con el paciente hospitalizado durante 24-48 horas, especialmente en niños menores de 3 meses, para monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardiaca y glicemia. Con una dosis inicial de 0.5-1 mg/kg/día y según tolerancia se aumenta hasta una dosis de 2 mg/kg/día en tres dosis al día. No está clara la duración del tratamiento pero la mayoría lo mantiene durante el primer año de vida (fase proliferativa). <sup>(10)</sup>

- Los primeros efectos (brillo de la superficie hemangioma plazo de 1-3 días después del inicio de la terapia) son atribuibles a la vasoconstricción debida a la disminución de la liberación de óxido nítrico.

- Efectos intermedios son debido al bloqueo de señales proangiogénicos (factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, la metaloproteinasa de matriz 2/9) y el resultado en la detención del crecimiento.
- Los efectos a largo plazo de propranolol se caracterizan por la inducción de la apoptosis en la proliferación de células endoteliales, y el resultado en la regresión del tumor.

El color y el tamaño son los rasgos más importantes a tener en cuenta para la valoración de la respuesta al tratamiento ya que son los primeros cambios en presentarse.

<b>Respuesta</b>	<b>Color</b>	<b>Volumen</b>
Crecimiento	Aumento de la Intensidad	Aumento del Volumen
Estabilización	Mantenimiento o aclaramiento < 25%	Mantenimiento volumen o reducción < 25%
Involución Parcial	Aclaramiento Parcial	Reducción parcial de volumen
Involución Completa	Aclaramiento total o telangiectasias residuales	Aplanamiento Completo

Fuente: J. Bernabeu-Witttel et al. Tratamiento con propranolol oral para hemangiomas infantiles graves. Sevilla, España. 2011.

El propranolol tiene un perfil de seguridad y efectos adversos bien documentados. Su uso en niños se había limitado hasta ahora al uso en casos de hipertensión y enfermedad cardiovascular (taquicardia supraventricular, síndrome de QT largo, insuficiencia cardiaca congestiva, tirotoxicosis, etc.). La exposición postnatal a los beta-bloqueadores no parece tener efectos adversos significativos. Se ha utilizado por más de 40 años en lactantes con hallazgos cardiovasculares sin complicaciones que amenacen la vida y que sean resultado directo del uso de propranolol. Los efectos potenciales del

propranolol incluyen bradicardia, hipotensión, hipoglicemia, exantema, reflujo o molestia gastrointestinal, fatiga, broncoespasmo e hiperkalemia. Todas ellas son raramente observadas a dosis altas incluso mayores a 2 mg/kg/día. Una historia clínica y un examen físico completo que no demuestren enfermedad cardíaca o respiratoria hacen al paciente candidato al tratamiento. Deben excluirse del tratamiento aquellos pacientes con hemangiomas muy grandes, con hemangiomas múltiples (que presentan afectación visceral) y con síndrome de PHACES que consiste en malformaciones cerebrales de fosa posterior, hemangiomas de la cara, anomalías arteriales, anormalidades cardíacas, anormalidades oculares y defectos del esternón.

Con el uso de propranolol hay que tener presente:

- Tres signos físicos evidentes:
  - Shock cardiogénico
  - Insuficiencia cardíaca
  - Asma (que casi nunca se diagnostica menos de 12 meses)
- Tres signos físicos que cada examen clínico debe descubrir:
  - Hipotensión
  - Bradicardia
  - Arritmia
- Solicitar un ECG cuando la historia de cribado revela:
  - La frecuencia cardíaca por debajo de lo normal (<70 BPM menor de 1 mes; <80 BPM edad de 1 a 12 meses)
  - Antecedentes familiares de enfermedades cardíacas congénitas o arritmias

- Historia de la arritmia o enfermedad del tejido conectivo en el niño o la familia
- BPM = pulsaciones por minuto; ECG = electrocardiograma.

Contraindicaciones para el uso de propranolol:

- El shock cardiogénico
- La bradicardia sinusal
- Hipotensión
- Más de un bloqueo cardíaco de primer grado
- La insuficiencia cardíaca
- El asma bronquial
- Hipersensibilidad al clorhidrato de propranolol

Iniciación y uso de propranolol para hemangioma infantil: Consenso 2013. <sup>(3)</sup>

- No existen indicaciones aprobadas por la FDA para el propranolol en pacientes pediátricos en los Estados Unidos.
- Hay incertidumbre y divergencia de opiniones con respecto a control de la seguridad y aumento de la dosis para el uso de propranolol en hemangiomas significativo.
- ECG debe ser parte de la evaluación pre-tratamiento en un niño cuando la frecuencia cardíaca está por debajo de lo normal, la arritmia se detecta en un examen cardíaco, o si hay un historial familiar de arritmias o de la historia materna de enfermedades del tejido conectivo.
- Anomalías cardíaca y del arco aórtico se observan con frecuencia en el síndrome PHACE y requieren ecocardiografía para evaluar la anatomía y función intracardiaca en niños en situación de riesgo.

- Se recomienda que se utilice una preparación de propranolol de 20mg/5ml.
- Independientemente de la configuración en la que se inicia el propranolol, se recomienda que la dosis de propranolol puede ajustarse hasta una dosis objetivo, a partir de 1 mg/kg/día dividida 3 veces al día.
- El efecto máximo de propranolol oral en la frecuencia cardíaca y la presión arterial es de 1 a 3 horas después de la administración.
- Respuesta a la dosis es por lo general más dramática después de la primera dosis de propranolol.
- La bradicardia puede ser la medida más fiable de toxicidad debido a los datos normativos para la bradicardia están mejor establecidas
- Si se indica un gran escalada de la dosis (> 0.5 mg/kg/día), frecuencia cardíaca del paciente debe evaluarse antes de, 1 y 2 horas después de que se administró la dosis mayor.
- La hipoglucemia puede ser la complicación grave más común en niños tratados con propranolol.
- Propranolol se debe suspender durante una enfermedad intercurrente, especialmente en el ámbito de la ingesta restringida para prevenir la hipoglucemia

### 2.3. Tratamiento fotodinámico (láser de colorante pulsado):

En los últimos años el láser ha ido adquiriendo una relevancia progresiva en el tratamiento de los hemangiomas, tanto en la fase aguda como de las secuelas. De hecho las frecuentes ulceraciones de los hemangiomas periorales o en el área genital responden de forma más rápida (48 h) y efectiva (reducción del dolor) al láser que a los esteroides igualmente, es el tratamiento de elección en la vascularización residual post involutiva. Queda por determinar su verdadera utilidad en la fase proliferativa de los

hemangiomas superficiales, en los que su uso indiscriminado ha producido una tasa inaceptable de fracasos y de complicaciones.

No se recomienda su uso con fines cosméticos en pacientes menores de 6 meses de edad, por el alto riesgo de ulceración.

#### 2.4. Embolización:

Su indicación más frecuente es su uso en los hemangiomas hepáticos que presentan shunts y clínica de ICC tras no responder a corticoides o vincristina. En ocasiones, puede ser un tratamiento de segunda línea en hemangiomas alarmantes, no cutáneos, tras los corticoides sistémicos y el INF o vincristina, de forma aislada o asociada con tratamiento médico o quirúrgico. Su eficacia real en hemangiomas superficiales extensos aún está por dilucidar, por esto, de momento, en estos casos no está indicada.

#### 2.5. Tratamientos tópicos experimentales:

Se han utilizado el imiquimod al 5% y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas en ulceraciones, pero su uso no está aprobado en la edad infantil.

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

### 7.1. Área de estudio:

El estudio se realizó en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de Managua, Nicaragua durante el Periodo de Marzo 2012 a Diciembre 2014.

### 7.2. Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

### 7.3. Poblacion de estudio:

Lo constituyeron 54 pacientes con diagnóstico de hemangiomas infantiles involucionados que representaran la totalidad de los casos notificados que fueron manejados con propranolol y se suspendió el tratamiento del mismo por su involución, durante el periodo de tiempo ya establecido.

#### 7.3.1. Unidad de analisis y unidad de observacion:

Expedientes clínicos de los pacientes con hemangiomas que se atendieron en el periodo Marzo 2012 a Diciembre 2014.

#### 7.3.2. Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes cuyos padres firmaron consentimiento informado.
2. Los pacientes atendidos en la clínica de dermatología pediátrica, con diagnóstico de hemangiomas infantiles involucionados, y habían sido manejado con propranolol.
3. Pacientes atendidos durante el periodo de estudio.
4. Pacientes que acudieron a su cita para control clínico y radiológico después de la suspensión del propranolol.

Criterios de Exclusión:

1. Todos los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se excluyen los pacientes con hemangiomas infantiles involucionado que no acudieron al control clínico.
3. Paciente sin firma del consentimiento informado.
4. Pacientes que abandonaron el tratamiento con propranolol.
5. Pacientes a los que no se les realizó control radiológico después de la suspensión del propranolol.

#### 7.4. Variables de estudio: (Anexo N° 1)

Características sociodemográficos:

- Sexo
- Edad
- Procedencia

Características clínicas y dosis de tratamiento de los hemangiomas:

- Numero de hemangiomas
- Tamaño de los hemangiomas
- Distribución de los hemangiomas según superficie corporal
- Distribución del hemangioma desde el punto de vista clínico
- Dosis e Intervalo de dosis del propranolol
- Semana de tratamiento con propranolol para lograr los cambios iniciales de mejoría del hemangioma
- Periodo de tratamiento con propranolol

Hallazgos clínicos y radiológicos:

- Hallazgos clínicos de los hemangiomas involucionado
- Tiempo de ultrasonido de control
- Hallazgo ecográfico en el control
- Espesor de la lesión

- Reducción del espesor de la lesión
- Disminución del flujo venoso en la ecografía
- Disminución del flujo arterial en la ecografía

#### 7.5. Procedimiento de recolección de la información:

Los pacientes fueron citados por los médicos participantes en la consulta externa de Dermatología, a los 7 y 12 meses después de suspender la terapia con propranolol, a fin de realizarles evaluación clínico radiológico, para identificar las posibles recaídas. Se distribuyeron por grupos etáreos. La evaluación inicial de referencia consistió en una valoración cardiovascular, incluyendo medición de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, ecocardiograma, electrocardiograma, hemograma completo, electrolitos, glicemia, pruebas de función hepática, renal y ultrasonido doppler de la zona afectada que incluyó espesor de la lesión, velocidad de flujo venoso y arterial.

En la evaluación final se realizó ultrasonido doppler en el área del hemangioma para valorar el resultado posterior al uso de propranolol a fin de determinar la correlación clínico – radiológico en la resolución y/o recaída del mismo.

##### 7.5.1. Fuente del Instrumento de recolección de la información:

Primaria y secundaria; previa validación del instrumento. (Anexo nº 2)

#### 7.6. Métodos estadísticos:

Se utilizó estadística descriptiva (análisis porcentual) para realizar la tabulación de datos, a través de tablas de distribución de frecuencias, útiles para la descripción del comportamiento de las variables, y se calculó prueba estadística de chi cuadrado de Person para obtener valores de p.

Los resultados se expresan en tablas de porcentajes y frecuencia, procesado en el paquete estadístico SPSS 21.

## Procesamiento de Datos:

Una vez realizado el procesamiento de datos se procedió a ordenar las respuestas en los resultados siguiendo el orden de los objetivos específicos plasmados en la guía metodológica del informe final. Para la redacción del informe final se utilizó el programa Word de Windows XP, Arial 12 y Justificado.

### 7.6.1. Análisis de Datos:

El análisis se realizó a partir de frecuencias simples que permitieron establecer las diferencias encontradas en los pacientes con hemangiomas, los datos fueron presentados en cuadros y gráficos.

### 7.7. Aspectos Éticos:

Se aplicó un consentimiento informado por escrito a los padres luego de discutir los riesgos y beneficios de la participación de sus hijos en el estudio; previa aprobación del comité científico del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. (Anexo nº 3)

Debido a que no hay presentación en jarabe de propranolol a nivel internacional y nacional solo en tabletas de 40 mg, siguiendo las recomendaciones del consenso de Dermatología del 2013, con el apoyo del laboratorio Bengoechea se utiliza una preparación de clorhidrato de propranolol a 20 mg/ 5 ml, con sabor tutifrutis, a costos bajos, en los pacientes con hemangiomas infantiles; iniciándose la dosis del mismo a 1 mg/kg/día, incrementándose la misma según dosis respuesta.

Todos los datos obtenidos de la investigación fueron utilizados única y exclusivamente para fines de investigación.

## VIII. RESULTADOS

Del total de pacientes (54) con hemangioma infantiles involucionado, la edad más frecuentemente afectada fueron los niños menores de 6 meses en el 40.7% (22), seguidos por los de 7-12 meses 29.7% (16), 25 meses-9 años 18.5% (10), 19-24 meses 9.3% (5) y los de 13-18 meses en el 1.8% (1); con una media de 6.12 meses de edad, un rango (2 meses-9 años) y una mediana de 9.5 meses. (Grafico nº 1)

Predomino el sexo femenino en el 68.5% (37), seguido por el masculino con un 31.5% (17); con una relación hombre/mujer de 1:2. (Grafico nº 2).

La procedencia de los niños en orden de frecuencia fue el departamento de Managua en el 48.1% (26), seguidos por los departamento de Rivas 9.3% (5), Carazo 7.4% (4), Masaya 7.4% (4), Chontales 5.6% (3), Chinandega 5.6% (3), Matagalpa 5.6% (3), Granada 3.7% (2), RAAS 3.7% (2), León 1.8% (1) y RAAN 1.8% (1). (Tabla nº 1).

Con respecto a las características clínicas de los hemangiomas; el número de hemangioma más frecuentemente encontrado fue los de lesión única en el 85.2% (46), seguida de las lesiones múltiples 14.8% (8). (Grafico nº 3).

El tamaño más frecuente de los hemangioma fueron los mayores de 8 cm en un 40.8% (22) seguido por los menores de 3 cm 37% (20) y los de 4-7 cm 22.2% (12), con un promedio del tamaño de 4.64 cm, un rango (1-15 cm). (Grafico nº 4).

Según la superficie corporal afectada por el hemangioma, el 66.7% (36) de los pacientes tenían distribución focal y seguidos por los segmentarios en el 33.3% (18). (Grafico nº 5).

Desde el punto de vista clínico-patológico la localización del hemangioma más frecuente fue en el 53.7% (29) los superficiales, seguido por los mixtos en el 25.9% (14) y los profundos en el 20.4% (11). (Grafico nº 6).

De los hemangiomas focales la localización más frecuente fue en cara con un 69.5% (25), seguidas por el tronco 11% (4), el cuello 8.3% (3), los genitales 5.6% (2) y las extremidades 5.6% (2). (Tabla nº 2).

En los hemangiomas localizados a nivel segmentario, el segmento más afectada fue el cervicofacial en el 27.8% (5), seguido por la extremidades 22.2% (4), el segmento frontonasal 16.7 % (3), el segmento mandibular 16.7% (3) y la afectación de 4 segmento en el 11.1% (2). (Tabla nº 3).

Con respecto a la dosis de propranolol, en el 77.8% (42) de los pacientes la dosis más frecuente administrada fue la de 1-2.5 mg/kg/día, seguida por la de 2.6-3 mg/kg/día en el 22.8% (12). (Grafico nº 7).

El intervalo de la dosis de propranolol en el 81.5% (44) de los pacientes fue cada 12 horas, seguido por el de cada 8 horas en el 18.5% (10). (Grafico nº 8).

La duración del tratamiento con propranolol para obtener el aclaramiento y reducción inicial del hemangioma, en el 74.1% (40) de los pacientes se obtuvo en menos de 4 semanas, seguida en el 20.4% por la de 5-8 semanas, 9-12 semanas 3.7% (2) y mayor de 13 semanas en el 1.9% (1). (Grafico nº 9).

La obtención de la resolución completa del Hemangioma en el 53.7% (29) de los pacientes se realizó en un tiempo mayor de los 8 meses y en el 46.3% (25) en menos de 8 meses. Con un promedio de duración del tratamiento de 9.1 meses, un rango de 4-24 meses y una mediana de 8 meses. (Grafico nº 10).

Con respecto a los hallazgos clínicos del hemangioma involucionado con propranolol, se observó cicatriz residual en el 31.5% (17) seguido por hipopigmentación cutánea en el 27.7% (15), telangiectasia 20.4% (11) y sin secuelas estéticas 20.4% (11). (Tabla nº 4).

El período de tiempo en que se realizó el ultrasonido doppler de control posterior a la suspensión del propranolol, en el 70.4% (38) de los pacientes fue de 7 meses y de un año en el 29.6% (16). (Grafico nº 11).

Los hallazgos en el ultrasonidos doppler de control posterior a la suspensión del tratamiento con propranolol más frecuente encontrado fue en el 31.5% (17) redundancia cutánea, seguida por masa adiposa 24% (13), ultrasonido normal 20.4% (11), telangiectasia 20.4% (11) y masa fibrosa en el 3.7% (2). (Tabla nº 5).

Al comparar el ultrasonido previo y el de control posterior a la involución del hemangioma se observó:

- La reducción del espesor del hemangioma en el 88.9% (48) fue excelente, seguido por una reducción bueno en el 7.4% (4) y pobre en el 3.7% (2), con una significancia de  $p < 0.001$ . (Grafico nº 12).
- La disminución de la velocidad del flujo venoso fue excelente en el 85.2% (46) y bueno en el 14.8% (8), con una significancia de  $p < 0.001$ . (Grafico nº 12).
- La disminución de la velocidad del flujo arterial fue excelente en el 85.2% (46) y bueno en el 14.8% (8), con una significancia de  $p < 0.001$ . (Grafico nº 12).

## IX. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

En nuestro estudio la edad más afectada fueron los niños menores de 1 año 70.4%, con una media de edad de 6.12 meses, lo cual concuerda con otros estudios (López R, López J, et al. 2010; Salazar Narváez C, 2014 y Puiz Sanz L, 2007) con una media de edad 5.31 meses. Esto se corresponde con la fisiopatología en la fase proliferativa del hemangioma que crece aceleradamente en los primeros 6 meses de vida y se prolonga hasta los 18 meses de vida (Villarrosa Rull E, 2011; Salazar Narváez C, 2014). (8, 10, 12, 13, 20)

En nuestros pacientes predominó el sexo femenino con una relación mujer/hombre 2:1, según gráfico n° 2, lo que coincide con lo reportado en otros estudios (López R, López J, et al. 2010; Salazar Narváez C, 2014 y Puiz Sanz L, 2007) en lo que plantean una relación 3:1 y 2:1 con respecto al masculino, sugiriendo una influencia hormonal en la angiogénesis. (8, 12, 13)

El mayor porcentaje de los pacientes procedían del departamento de Managua 48%, donde se encuentra la mayor densidad poblacional (INIDE. Censo. Nicaragua. 2005), que facilita la accesibilidad al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, único Hospital Pediátrico de referencia nacional.

Las características clínicas encontradas, según número de hemangiomas en su mayoría fueron las lesiones únicas en el 85.2%, lo que coincide con la literatura y estudios clínicos publicados (González M, et al. 2011; Kramber D, Muñoz P, et al. 2010; López R, López J, et al. 2010; Puiz Sanz L, 2007) donde se reporta que en el 80% de los pacientes se presentan como lesiones únicas y el resto de los pacientes desarrollan lesiones múltiples entre el 15-20% correspondiéndose con nuestro estudio (14.8%). (4, 7, 8, 13)

En nuestro estudio encontramos un tamaño variable de los hemangiomas infantiles con un promedio de 4.6 cm y un rango de 1 a 15 cm, lo que se corresponde con la literatura (González M, et al. 2011; López R, López J, et al. 2010) donde el tamaño de los hemangiomas puede ir de lesiones

pequeñas, superficiales y benignas, a formas extensas y profundas que pueden amenazar la función de las estructuras anatómicas o tejidos vecinos. (4,8)

Los estudios publicados por Villarrosa Rull E, 2011 y Cordisco M, et al. 2009; describen dos patrones de distribución en los hemangiomas infantiles según la superficie corporal afectada uno focal más frecuente, de aspecto tumoral, localizadas en la zona centrofacial, debido a que en esta área se encuentra la mayor densidad de líneas de fusión, por la naturaleza de arterias terminales de los vasos que irrigan cada centro de crecimiento mesenquimal, lo que favorecería el atrapamiento de células embolizadas en su territorio de perfusión, antes que se formen anastomosis arteriales, algo que ocurre cuando estos se fusionan; correlacionándose con nuestro estudio donde el hemangioma focal se observó en el 66.7% y el segmentario en 33.3%, siendo este el segundo patrón de distribución, tienen un aspecto en placa lineales o con un patrón geográfico, y podrían deberse a un momento más precoz en la embolización de las células placentarias.<sup>(10, 12, 17)</sup>

Desde el punto de vista clínico-patológico los hemangiomas más frecuente encontrados fueron los superficiales en el 53.7% dada que la dermis es la zona de los vasos terminales del plexo superficial, seguidos por los mixtos y profundo en el 25.9% y 20.4% respectivamente, relacionándose con la literatura (Kramber D, Muñoz P, et al. 2010; Villarrosa Rull E, 2011; Cordisco M, et al. 2009) donde los hemangiomas superficiales se observa en el 62%, ubicados en la parte superficial de la dermis, son lobulados de color rojo o violáceo, no desaparecen con la digito presión y los hemangiomas mixto se presentan en un 22% coexistiendo los componentes superficial y profundo. <sup>(7, 10, 12, 17)</sup>

La mayoría de los pacientes que presentaron hemangiomas focales estaban localizados en la cara 69.5%, seguido por el tronco 11% y el cuello 8.3%, correspondiéndose con los diferentes estudios (Villarrosa Rull E, 2011; Puiz Sanz L, 2007; Salazar Narváez C, 2014) donde la localización más frecuente es la cara y el cuello (60%), dado que en esta zona durante el periodo

embriogénico el desarrollo es cefalocaudal y posteroanterior, fusionándose en la línea media centrofacial, seguido por tronco y extremidades,. (10, 12, 13)

Para los hemangiomas segmentario el segmento cèrvico facial 27.8% fue el más afectado seguidos por el segmento frontonasal y mandibular, resultados similares fueron los reportados por Villarroza Rull E, 2011 y Salazar Narváz C, 2014; esto corresponde a las líneas de fusión de los centros de crecimiento mesenquimal. (10, 12)

La dosis de propranolol recibida en nuestros pacientes fue la de 1-2.5 mg/Kg/día en el 77.8% con un intervalo de dosis de cada 12 horas en el 81.5%, esto se corresponde con estudios publicados por Ahmed A. Talot, et al 2011 y Giachetti, Garcia-Monaco, et al. 2014; en donde la dosis utilizada fue 1-3 mg/kg/día, con resultados espectaculares demostrando que el propranolol inhibe el crecimiento de los hemangiomas infantiles. Se han descrito efectos inhibitorios del propranolol en la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (BFGF) mediada por norepinefrina en tejido adiposo. La dosificación del propranolol fue en dos tomas diarias 85.5%, para facilitar la administración del medicamento a los niños y evitar reacciones adversas frecuentes como la hipoglucemia, dado que la mayoría de nuestros pacientes eran menores de 1 año en el 70.4 %. (2, 4,10, 11, 12, 18)

Los primeros efectos clínicos del propranolol en los hemangiomas fueron el aclaramiento de la lesión y reducción del volumen del tumor observado en las primeras 4 semanas de tratamiento en 74.1%, esto se debe al efecto terapéutico de los bloqueantes beta adrenérgicos no selectivos como el propranolol ocasionan vasoconstricción periférica. A su vez relacionada a la disminución de óxido nítrico, este efecto es visible inmediatamente después de iniciado el tratamiento en el cambio de la coloración, de rubicundez a palidez central en islotes y reblandecimiento de la lesión desde la primera semana de tratamiento. (4, 10, 12)

La duración del tratamiento con propranolol en los pacientes con hemangiomas para obtener la resolución completa del mismo, se realizó en un promedio de tiempo de 9.1 mes de tratamiento, con un rango de 4 a 24 meses para una duración del tratamiento mayor de 8 meses en el 53.7%, está demostrado que al suspender el propranolol en fase proliferativa del hemangioma o fase de aceleramiento del crecimiento, se puede producir un recrecimiento del Hemangioma (Cordisco M, et al. 2009; González M, et al. 2011), por lo que se recomienda mantener la medicación hasta finalizar la fase proliferativa o los 18 meses de edad; lo que prolonga el periodo de tratamiento en algunos casos, dado que la mayoría de nuestros pacientes eran niños menores de un año (70.4%). (8, 10, 12, 13, 20)

En la evolución natural de los hemangiomas involucionan en el 90% de los casos a los 9 años de edad, dejando como evidencia residual de su existencia en un 20-40%, vasos cutáneos o telangiectasia, tejido fibroadiposo, cicatriz o atrofia dérmica (Bernabèu J, et al. 2010; Hogeling M, et al. 2011), en nuestro estudio esto represento el 46.3%, observados clínicamente en forma de cicatriz residual 31.5%, hipopigmentación y telangiectasias en el 27.7% y 20,4% respectivamente; esto se corresponde con el 46.3% de los casos fueron hemangiomas profundos y mixtos, que al involucionar completamente la reparación del tejido es fibroso y adiposo, que fue lo observado clínicamente (2, 4, 6, 10,13)

En nuestro estudio se dio seguimiento a los pacientes con hemangiomas resueltos en un periodo de tiempo de 7 meses a un año (70.4% y 29.6%) respectivamente, no observándose recaídas en los pacientes con hemangiomas involucionados demostrado por los resultados encontrado en ultrasonido doppler al final del periodo de seguimiento posterior a la suspensión del tratamiento con propranolol donde se observó evidencias residuales en el hallazgo ecográfico principalmente tejido cutáneo redundante en el 31.5%, seguido por masas adiposas en 24%, además una excelente reducción del espesor de la lesión y disminución del flujo venoso y arterial

excelente, en el ultrasonido doppler por los cambios en el espesor de las lesiones, estadísticamente significativamente por:  $p < 0.001$  . (4, 6, 11, 14,18)

Reducción excelente en el 88.9% del mismo; la disminución de la velocidad de flujo venoso y arterial en ambos, fue demostrado estadísticamente significativo por  $p < 0.001$  con excelente disminución del flujo (85.2%) tanto arterial como venoso, en el examen ecográfico. Quedando así demostrado la eficacia del propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles. Hallazgos similares se observaron en estudios realizados por Ahmed A. Talot, et al 2011 y Giachetti, Garcia-Monaco, et al. 2014. (6, 11, 14,18)

## X. CONCLUSIONES

1. Con respecto a los datos sociodemográficos, predominó el grupo etáreo menores de un año, con una edad promedio de 6.12 meses, el sexo femenino y los del departamento de Managua.
2. Clínicamente predominaron los hemangiomas de lesiones únicas, de tipo focal y de localización superficial, con un tamaño promedio de 4.64 cm (rango 1-15cm). La dosis de propranolol administrada a nuestros pacientes fue de 1-2.5 mg/kg/día, con intervalos de dosis de cada 12 horas.
3. En hemangiomas involucionados los hallazgos clínicos observados fueron cicatriz e hipopigmentación cutánea, entre 7 meses y un año posterior a la suspensión del tratamiento con propranolol y al realizar el último ultrasonido doppler de control en el sitio primario de la lesión se encontró: redundancia cutánea y masas adiposas en su mayoría, con reducción ultrasonográfica del espesor de la lesión estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), además de disminución de la velocidad del flujo venoso y arterial significativa para ambos ( $p < 0.001$ ).

## **XI. RECOMENDACIONES:**

1. Brindar capacitación por el Ministerio de salud a nivel nacional, sobre los hemangiomas infantiles dando a conocer los resultados de nuestro estudio para promover el uso seguro del clorhidrato de propranolol.
2. Crear una normativa de manejo terapéutico de hemangioma que incluya al clorhidrato de propranolol como primera línea de tratamiento de los Hemangiomas infantiles.
3. Dar seguimiento a largo plazo a los pacientes con hemangiomas involucionados manejados con propranolol, dado que los hemangiomas en algunos casos terminan la fase de involución hasta los 9 años.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balsega E. Hemangiomas de la infancia: pasado, presente y futuro del tratamiento con propranolol. *Actas Dermisifiliogr.* 2011; 102 (7): 484-486
2. Bernabéu J, Pereyra J, Mantrana M, et al. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81 (6): 523-530
3. Drolet B, Frommelt P, Chamlin S, et al. Iniciación y uso de propranolol para hemangioma infantil: Informe de una Conferencia de Consenso. *Pediatrics* 2013; 131 (1): 128-140
4. Gonzales M, Ramos L, Yáñez J. *Uso sistémico de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles.* *Revista Mexicana de Oftalmología.* 2011; 85 (4): 205-2014
5. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A, editores. *Las bases fisiológicas de la terapéutica.* Vol1. 9<sup>na</sup> ed México. Mc Graw-Hill; 1996. 257-258
6. Hogeling M, Adams S, Wargon O. Uso de propranolol en hemangiomas infantiles: Estudio de la eficacia y seguridad del propranolol como tratamiento de hemangiomas infantiles. *Pediatrics.* 2011; 128 (2): 259-266
7. Kramber D, Muñoz P, Alfaro P, et al. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81 (6): 523-530
8. López R, López J, Belendez C, et al. Tumores vasculares en la infancia. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72 (2): 143.e1-143.e15

9. Saint M, Leaute C, Mazereeuw J, et al. Propranolol para el tratamiento de hemangiomas infantiles ulcerados. *Academia Dermatología*. 2011; 64: 827-832
10. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina. Tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol: estudio prospectivo abierto con 25 pacientes, manejo y evolución. (INTERNET). Villarrosa (Barcelona): Universidad; 2011. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2012/179132>.
11. Ahmed A. Taloat, Mahmoud S. Elbasony; et all. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: clinical and radiologic evaluations. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012 (47), 707–714.
12. Salazar Narváez, C. et al. Uso de propranolol en hemangiomas infantiles en el servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. *UNAN-Managua. Nicaragua*. 2013. 1-129.
13. L. Puig Sanz. Lesiones Vasculares: Angiomas. *AEP. Protocolo de Dermatología*. 2007; 65-70.
14. Martínez de la Cuesta, A. Imaging Studies in the diagnosis of hemangiomas and vascular malformations. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 (1): 71-80.
15. Balma-Mene, A; Lara-Corrales, I. Classification, treatment and complications of Infantile Hemangiomas. *Acta Pediatr Costarric*. 2010, 22 (1): 7-13.
16. Leaute-Labieze, C; Dumas de la Roque, E; et all. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2649-51.
17. Cordisco, M; Lanoel, A; et al. Nuestra experiencia con propranolol en el tratamiento de los Hemangiomas. *Dermatol Pediatr Lat*. 2009. 7 (3): 11-19.

18. Giachetti A, García-Mònaco R. et al. Lang-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31: 14-20.
  
19. Whittle C y Baldassare G. Ultrasonografía de piel y anexos. *Rev. Chil. de radiología.* 2004. 10 (2). 81-88.

# **Anexos**

## ANEXO N° 1

### Operacionalización de variables:

<b>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR/ESCALA</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista, medidos en meses y años	Menor de 6 meses 7 -12 meses 13-18 meses 19-24 meses 25 meses – 9 años
<b>Sexo</b>	Diferencia biológica entre el hombre y la mujer	Masculino Femenino
<b>Procedencia</b>	Lugar del que procede el paciente.	Managua Carazo Rivas RAAS Chontales Chinandega Matagalpa Masaya Granada León RAAN

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS HEMANGIOMAS</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR/ESCALA</b>
<b>Numero de Hemangiomas</b>	Cantidad de lesiones presentes en la superficie corporal, pueden ser único o múltiples (más de 2 hemangiomas)	Único Múltiple
<b>Tamaño del hemangioma</b>	Dimensiones o medidas en centímetro de una lesión	Menor de 3cm 4-7cm Mayor de 8 cm
<b>Distribución según superficie corporal</b>	Según su localización en la superficie corporal pueden ser:  Focales:  Lesiones redondeadas que pueden trazarse con un compas  Segmentarios :  Se presentan como placas lineales o con un patrón geográfico(desarrollo de metámeros)	Focal  Segmentaria
<b>Distribución desde el punto de vista clínico</b>	Según la localización de la proliferación vascular, de la localización hemangiomas histológica en la piel, del color de la lesión y de la profundidad	Superficial  Profundo  Mixto

<b>DOSIS DE TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL EN LOS HEMANGIOMAS</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR/ESCALA</b>
<b>Dosis de propranolol</b>	Es la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrara de una vez.	1-2.5 mg/kg/día 2.6-3 mg/kg/día
<b>Intervalo de dosis del propranolol</b>	Es el espacio de dosificación de un fármaco a fin de poder lograr las concentraciones plasmáticas que se desean alcanzar para un individuo, en particular para lograr el efecto clínico deseado	Cada 12 horas Cada 8 horas
<b>Semana de tratamiento con propranol para lograr los cambios iniciales de mejoría del hemangioma</b>	Momento en el tiempo en el que iniciado el tratamiento con Propranolol se dio inicio a los primeros cambios en el hemangioma como el aclaramiento y reducción del volumen	Menor de 4 semanas 5-8 semanas 9-12 semanas Mayor 13 semanas
<b>Periodo de tratamiento con propranolol</b>	Tiempo en tratamiento hasta la involución completa del Hemangioma	Menor de 8 meses Mayor de 8 meses

<b>HALLAZGOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR/ESCALA</b>
Hallazgo clínico de los hemangiomas involucrados.	Signos clínicos observados en el sitio anatómico del Hemangioma	Telangiectasias. Hipopigmentación cutánea. Cicatriz residual. Sin secuelas estéticas.
Tiempo de ultrasonografía de control	Es el periodo de tiempo entre la suspensión del propranolol y el control ultrasonográfico	7 meses 1 año
Hallazgo ecográfico en el control	Hallazgo ecográficos encontrados en el ultrasonido de control posterior a la suspensión del propranolol	Cicatriz cutánea Masafibrosa Masa adiposa Telangiectasia Normal
Espesor de la lesión	Es la medida del grosor de la lesión en mm	Antes del tratamiento Posterior del tratamiento

<b>HALLAZGOS RADIOLÓGICOS</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>VALOR/ESCALA</b>
Reducción del espesor de la lesión	<p>Se define reducción del espesor:</p> <p>Excelente: reducción del 75-100% en ultrasonido posterior al tratamiento con respecto al previo.</p> <p>Bueno: reducción del 50-75% en ultrasonido posterior al tratamiento con respecto al previo.</p> <p>Pobre: reducción menor al 50% en ultrasonido posterior al tratamiento con respecto al previo.</p>	<p>Excelente</p> <p>Bueno</p> <p>Pobre</p>
Disminución del flujo venoso	<p>Se define como disminución de la velocidad de flujo venoso:</p> <p>Excelente: sin captación al flujo venoso en ultrasonido posterior al tratamiento con respecto al previo.</p> <p>Bueno: reducción de la captación al flujo venoso mayor al 75 % en ultrasonido de control posterior al tratamiento.</p> <p>Pobre: reducción de la captación al flujo venoso menor al 75 % en ultrasonido de control posterior al tratamiento</p>	<p>Excelente</p> <p>Bueno</p> <p>Pobre</p>
Disminución del flujo arterial	<p>Se define como disminución de la velocidad de flujo arterial:</p> <p>Excelente: sin captación al flujo venoso en ultrasonido posterior al tratamiento con respecto al previo.</p> <p>Bueno: reducción de la captación al flujo venoso mayor al 75 % en ultrasonido de control posterior al tratamiento.</p> <p>Pobre: reducción de la captación al flujo venoso menor al 75 % en ultrasonido de control posterior al tratamiento</p>	<p>Excelente</p> <p>Bueno</p> <p>Pobre</p>

## ANEXO N° 2

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Evaluación Clínica y Radiológica de los pacientes con Hemangiomas Infantiles Involucionados manejados con Propanolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, durante el período Marzo 2012 a Diciembre 2014.

Expediente: \_\_\_\_\_

#### 1. Datos demográficos:

Sexo: masculino\_\_\_\_\_ femenino\_\_\_\_\_

Edad: menor de 6 meses\_\_\_ 7-12meses\_\_\_ 13-18meses\_\_\_ 9-24meses\_\_\_  
25 meses-9años\_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

#### 2. Características clínicas de los hemangiomas:

Numero de hemangiomas: Único\_\_\_\_\_ Múltiple\_\_\_\_\_

Tamaño del Hemangioma: Menor de 3cm\_\_\_ 4-7cm\_\_\_ Mayor de 8 cm\_\_\_

Distribución del Hemangioma según superficie corporal afectada:

Focal\_\_\_\_\_ Segmentario\_\_\_\_\_

Distribución del Hemangioma desde el punto de vista clínico:

Superficial\_\_\_\_\_ Profundo \_\_\_\_\_ Mixto\_\_\_\_\_

Localización:

Focales: cara\_\_\_\_\_ tronco\_\_\_\_\_ Extremidades \_\_\_\_\_ Genitales\_\_\_\_\_  
cuello\_\_\_\_\_

Segmentarios: Facial: segmento Maxilar\_\_\_\_\_ segmento frontonasal\_\_\_\_\_

Segmento temporal \_\_\_\_\_ Segmento mandibular\_\_\_\_\_

Afectación de 4 segmentos\_\_\_\_\_ Cervicofacial\_\_\_\_\_ Extremidades\_\_\_\_\_

Características clínica del Hemangioma involucionado con Propranolol:

Telangiectasia residual\_\_\_\_\_ Hipopigmentación cutánea\_\_\_\_

Cicatriz residual\_\_\_\_\_ Sin secuelas estéticas\_\_\_\_\_

Tratamiento: Dosis de Propranolol: 1-2.5mg/kg/día\_\_\_\_ 2.6-3mg/kg/día\_\_\_\_\_

Intervalo de dosis del propranolol: Cada 12 horas\_\_\_\_ cada 8 horas\_\_\_\_\_

Semana de tratamiento con propranolol para obtener el aclaramiento y  
reducción inicial del Hemangioma: Menor de 4 semanas\_\_\_\_\_

5-8semanas\_\_\_\_\_ 9-12semanas\_\_\_\_ Mayor de 13 semanas\_\_\_\_\_

Período de tratamiento con propranolol para obtener la resolución completa:

Menor de 8 meses\_\_\_\_\_ Mayor 8 meses\_\_\_\_\_

Periodo de tiempo entre suspensión de Propranolol y control Radiológico:

7 meses \_\_\_\_\_ 1 año\_\_\_\_\_

Hallazgos ecográfico en ultrasonido de control posterior a la suspensión del  
Propranolol: Redundancia Cutánea \_\_\_\_\_ Masa Fibrosa\_\_\_\_Masa adiposa\_\_\_\_\_  
Telangiectasia\_\_\_\_\_ Normal\_\_\_\_\_

Espesor de la lesión: Antes del tratamiento\_\_ Después del tratamiento\_\_\_\_\_

Reducción del Espesor de la lesión: Excelente\_\_\_\_\_ Bueno\_\_\_\_\_ Pobre\_\_\_\_\_

Velocidad del flujo Venoso en ultrasonido doppler:

Antes del tratamiento\_\_\_\_\_ Después del tratamiento\_\_\_\_\_

Disminución de la velocidad del flujo venoso al ultrasonido doppler:

Excelente\_\_\_\_\_ Bueno\_\_\_\_\_ Pobre\_\_\_\_\_

Velocidad del flujo arterial en ultrasonido doppler:

Antes del tratamiento\_\_\_\_\_ Después del tratamiento\_\_\_\_\_

Disminución de la velocidad del flujo venoso al ultrasonido doppler:

Excelente\_\_\_\_\_ Bueno\_\_\_\_\_ Pobre\_\_\_\_\_

## ANEXO N° 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Tema: Evaluación Clínica y Radiológica de los pacientes con Hemangiomas Infantiles Involucionados manejados con Propanolol en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, durante el período Marzo 2012 a Diciembre 2014.

Investigador Principal: Maribel Palacios Sequeira. MD. Pediatra-Dermatóloga.

Investigador Tutoriada: Karena Jaritza Vega Torres. MD. Médico Residente de Pediatría de tercer año (MR3)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre del Padre o Tutor (a): \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación Médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### **Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

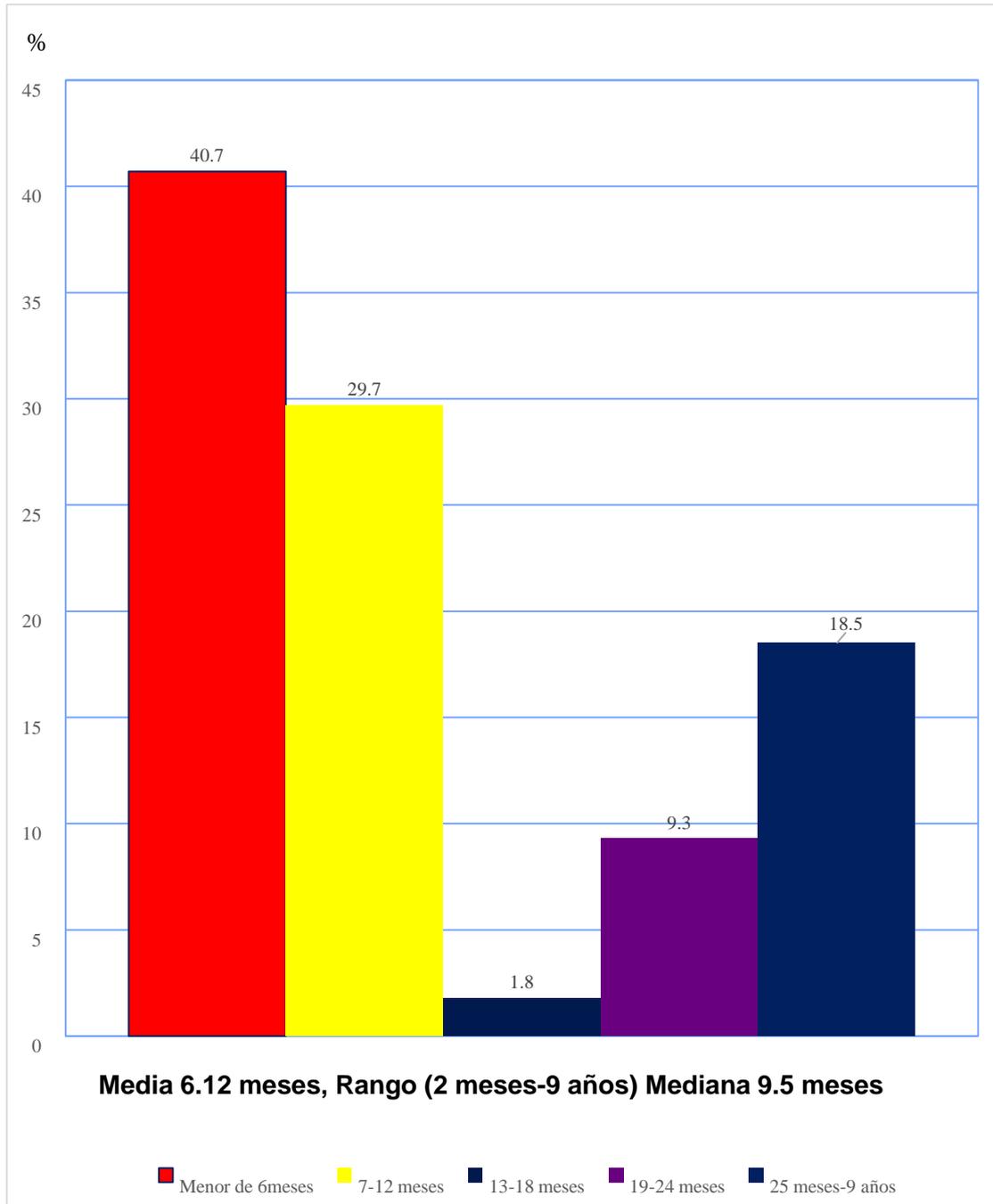
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

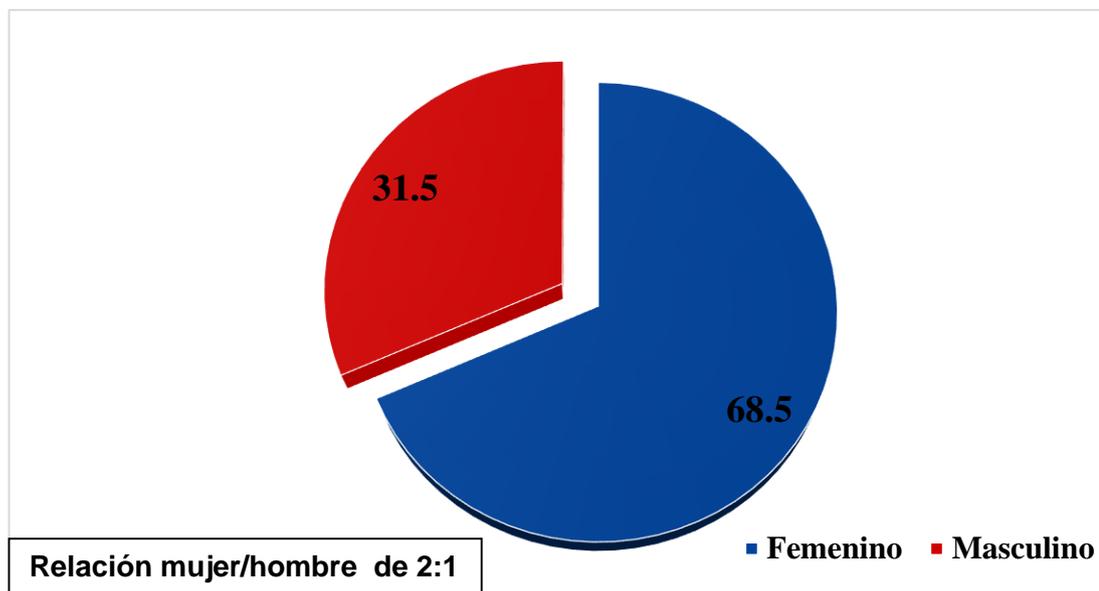
## ANEXO N° 4

Grafico N° 1. Edades de los pacientes con hemangiomas infantiles involucrados manejados con propranolol en el HIMJR.



Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 2. Sexo de los pacientes con hemangiomas infantiles involucrados manejados con propranolol en el HIMJR.



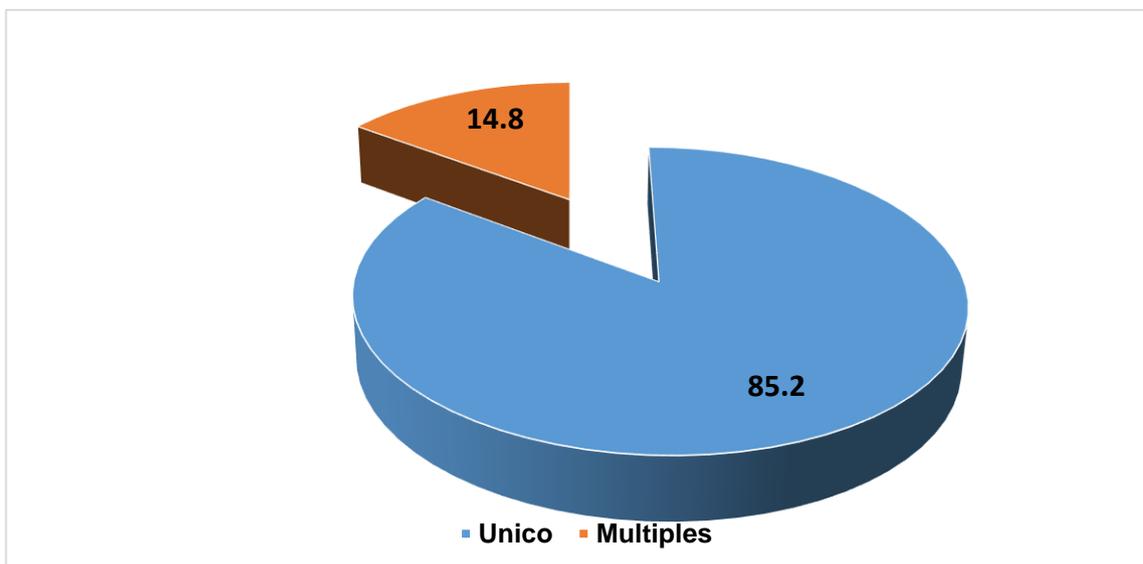
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Tabla N° 1. Procedencia de los pacientes con hemangiomas infantiles involucrados con propranolol.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Managua	26	48.1
Carazo	4	7.4
Rivas	5	9.3
RAAS	2	3.7
Chontales	3	5.6
Chinandega	3	5.6
Matagalpa	3	5.6
Masaya	4	7.4
Granada	2	3.7
León	1	1.8
RAAN	1	1.8
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

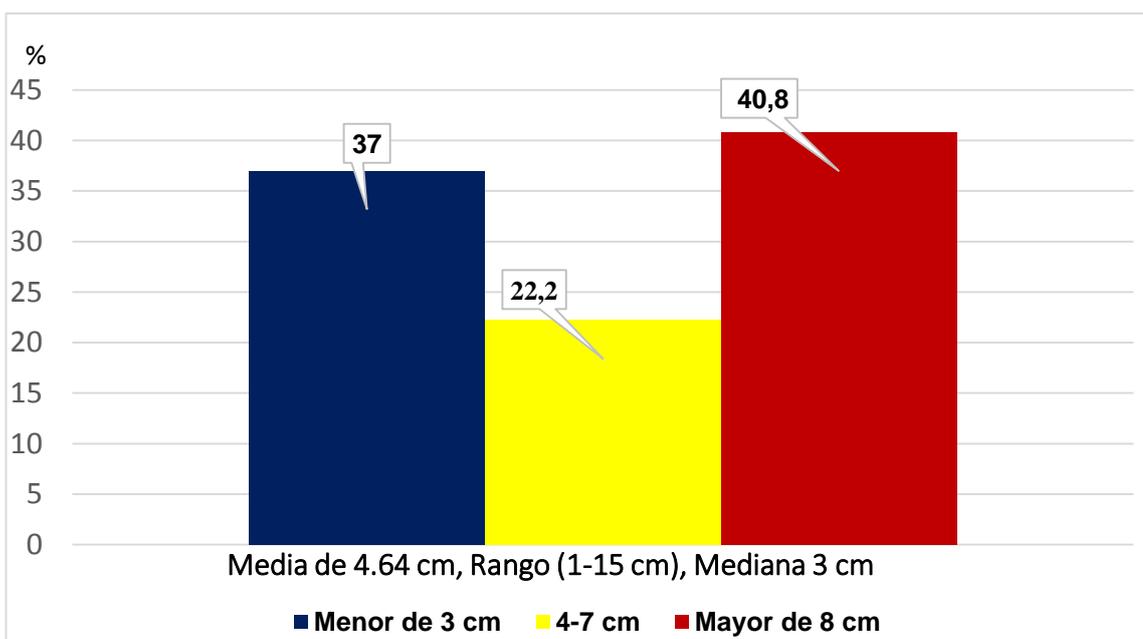
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 3. Números de hemangiomas infantiles en los pacientes manejados con propranolol en el HIMJR.



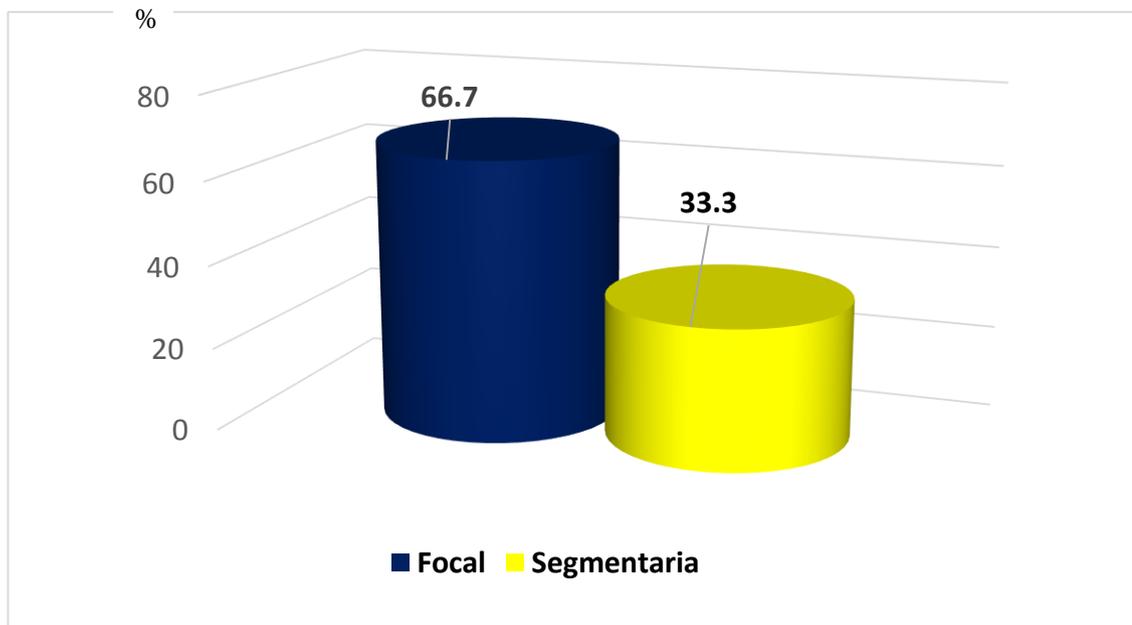
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 4. Tamaño de los hemangiomas infantiles manejados con propranolol en el HIMJR.



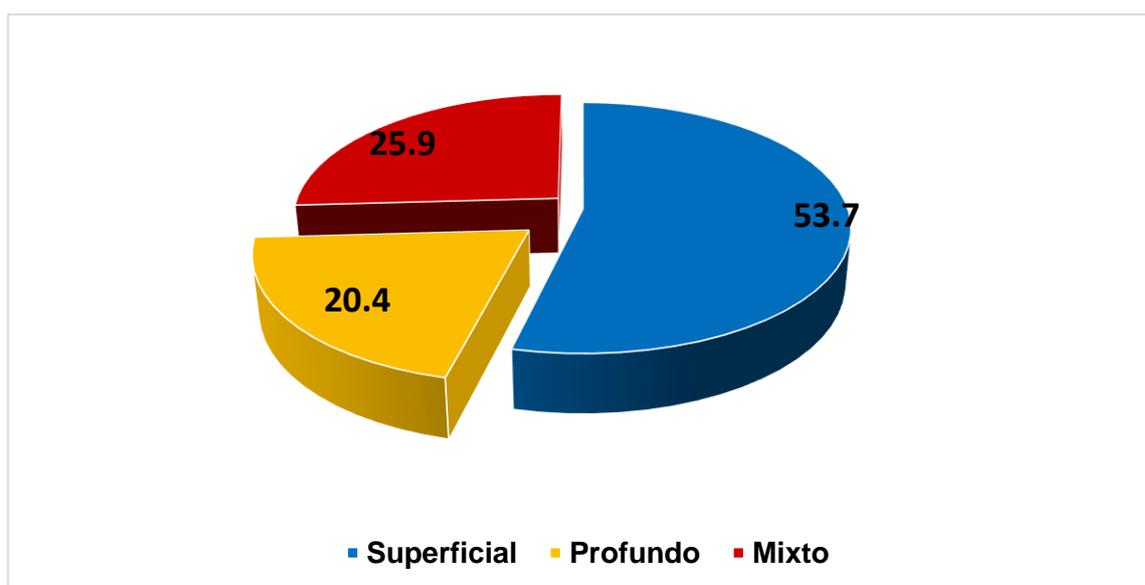
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 5. Distribución del hemangioma según superficie corporal afectada en los pacientes manejados con propranolol en el HIMJR.



Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 6. Distribución de los hemangiomas desde el punto de vista clínico-patológico en el HIMJR.



Fuente: Instrumento de recolección de la información.

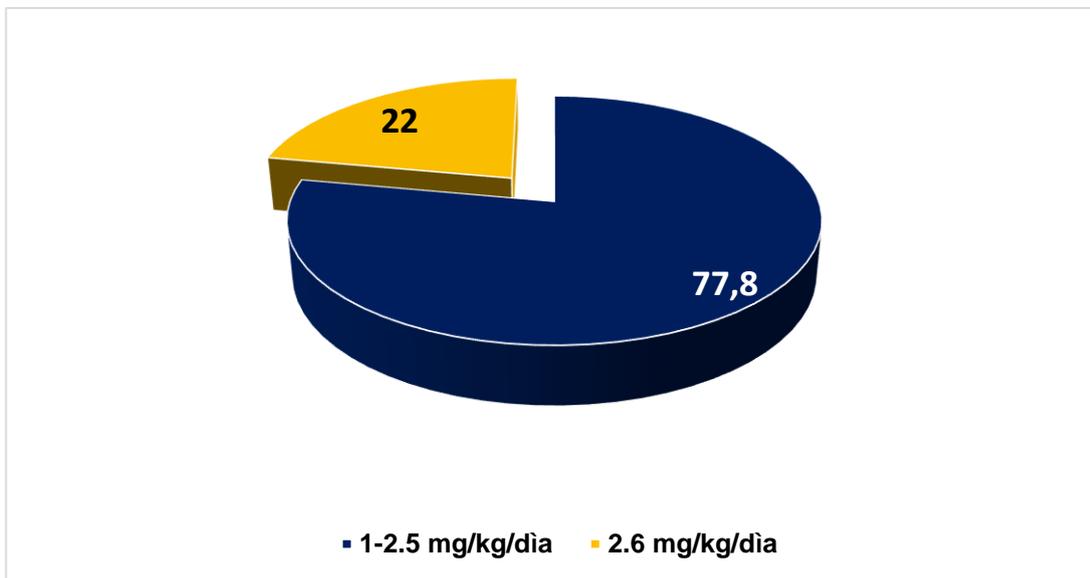
Tabla N° 2. Localización de los hemangiomas infantiles focales en los pacientes manejados con propranolol.

<b>Localización del hemangioma focal</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cara</b>	25	69.5
<b>Tronco</b>	4	11
<b>Extremidades</b>	2	5.6
<b>Genitales</b>	2	5.6
<b>Cuello</b>	3	8.3
<b>Total</b>	36	100
<b>Fuente: Instrumento de recolección de la información.</b>		

Tabla N° 3. Localización del hemangioma infantil segmentario en los pacientes manejados con propranolol.

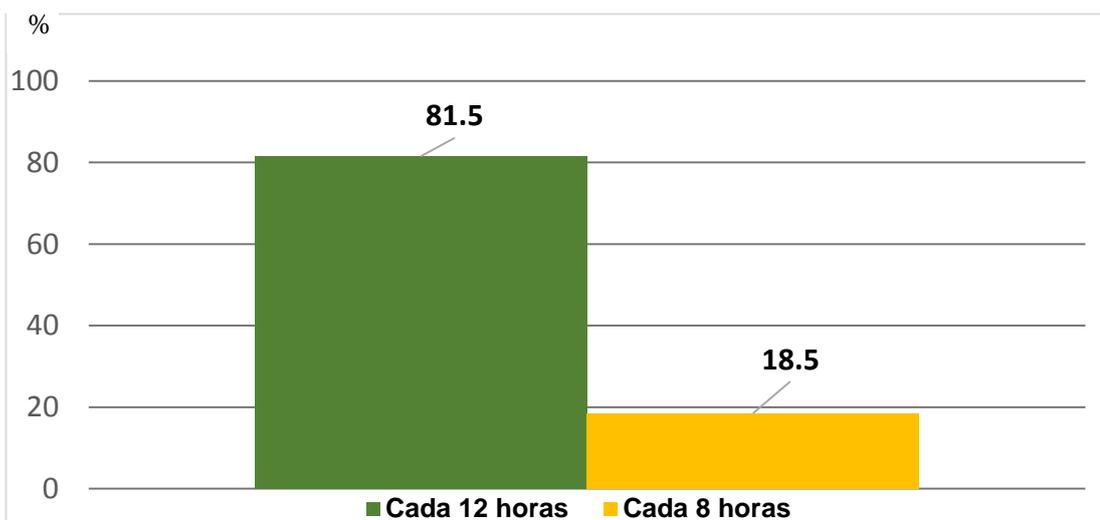
<b>Localización del hemangioma segmentario</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Segmento maxilar</b>	1	5.5
<b>Segmento frontonasal</b>	3	16.7
<b>Segmento mandibular</b>	3	16.7
<b>Afectacion de 4 segmentos</b>	2	11.1
<b>Cervico facial</b>	5	27.8
<b>Extremidades</b>	4	22.2
<b>Total</b>	18	100
<b>Fuente: Instrumento de recolección de la información.</b>		

Grafico N° 7. Dosis de propranolol utilizada en los pacientes con hemangiomas en el HIMJR.



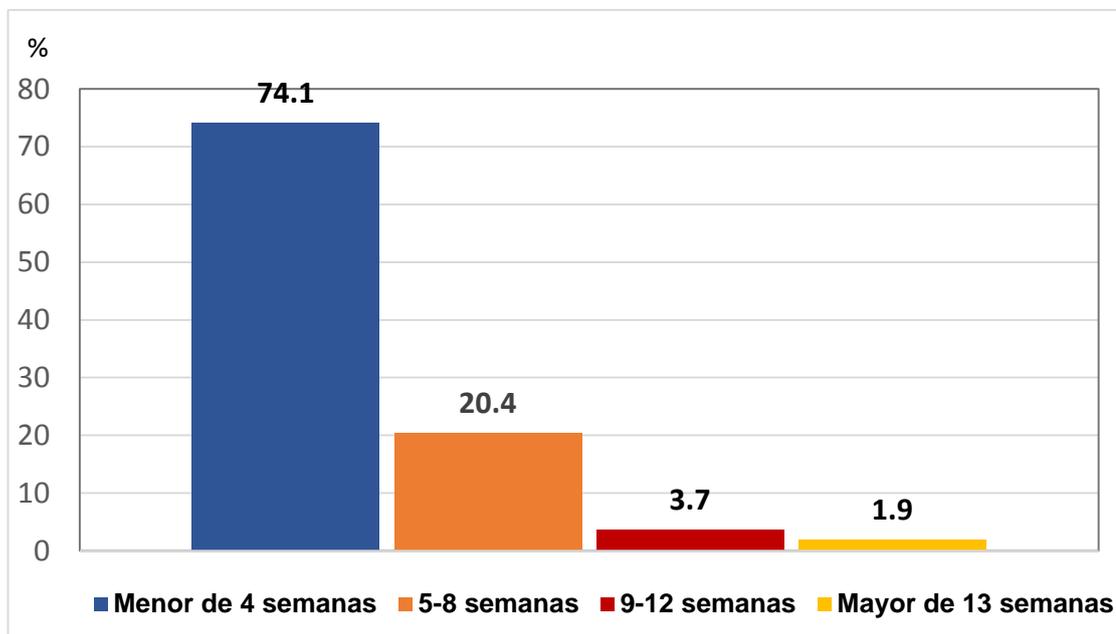
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 8. Intervalos de dosis de propranolol administrada a los pacientes con hemangiomas en el HIMJR.



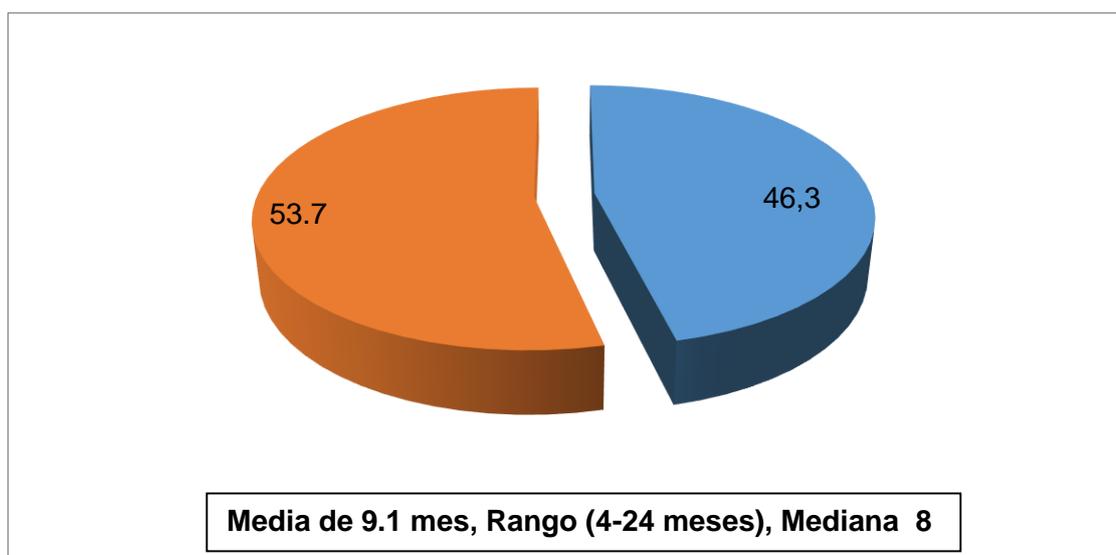
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 9. Semanas de tratamiento con propranolol para obtener el aclaramiento y reducción inicial del hemangioma en el HIMJR.



Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 10. Tiempo de tratamiento con propranolol para obtener la involución completa del hemangioma en el HIMJR.



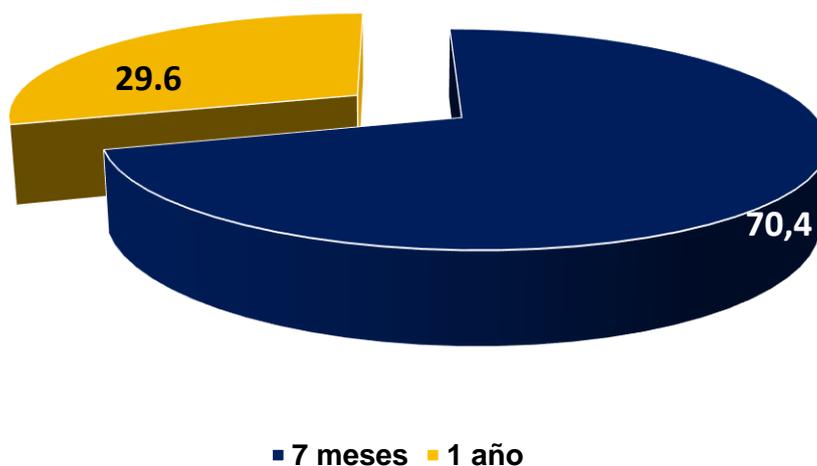
Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Tabla N° 4. Hallazgos clínicos de los pacientes con hemangiomas involucrados con propranolol.

Hallazgos clínicos	Frecuencia	Porcentaje
Telangiectasias residual	11	20.4
Hipopigmentación cutánea	15	27.7
Cicatriz residual	17	31.5
Sin secuela estéticas	11	20.4
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Grafico N° 11. Tiempo entre la suspensión del tratamiento con propranolol en los pacientes con hemangiomas y realización de Ultrasonido doppler de control.

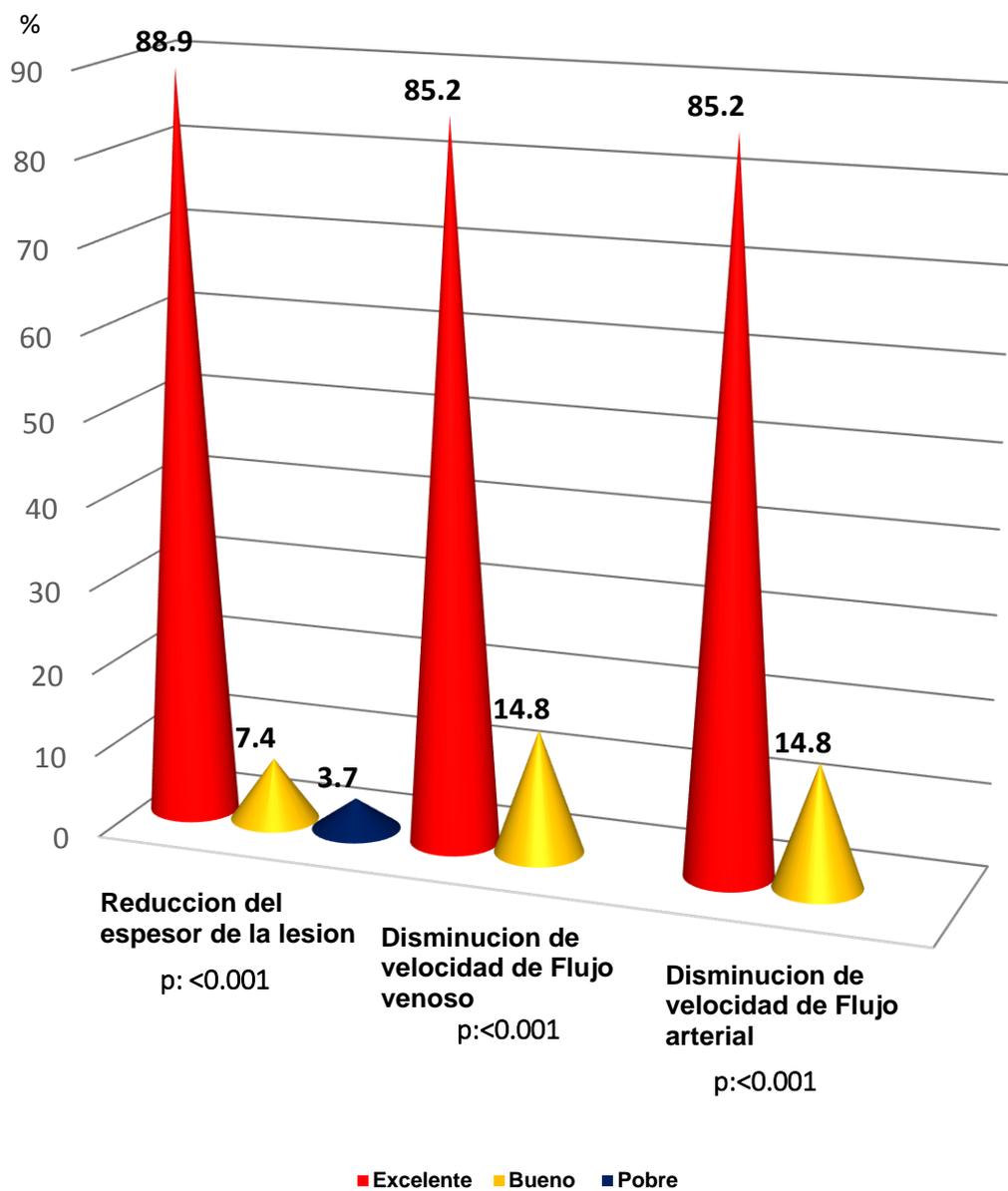


Fuente: Instrumento de recolección de la información.

Tabla No 5. Hallazgos ultrasonográficos en los pacientes con hemangiomas involucrados posterior al tratamiento con propranolol.

<b>Hallazgos USG</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Redundancia Cutánea</b>	17	31.5
<b>Masa Fibrosa</b>	2	3.7
<b>Masa adiposas</b>	13	24
<b>Telangiectasias</b>	11	20.4
<b>Normal</b>	11	20.4
<b>Total</b>	54	100
<b>Fuente: Instrumento de recolección de la información.</b>		

Grafico N° 12. Hallazgos Ultrasonográficos en los pacientes con hemangiomas involucrado posterior a la adminstracion de propranolol en el HIJMR.



Fuente: Instrumento de recolección de la información.



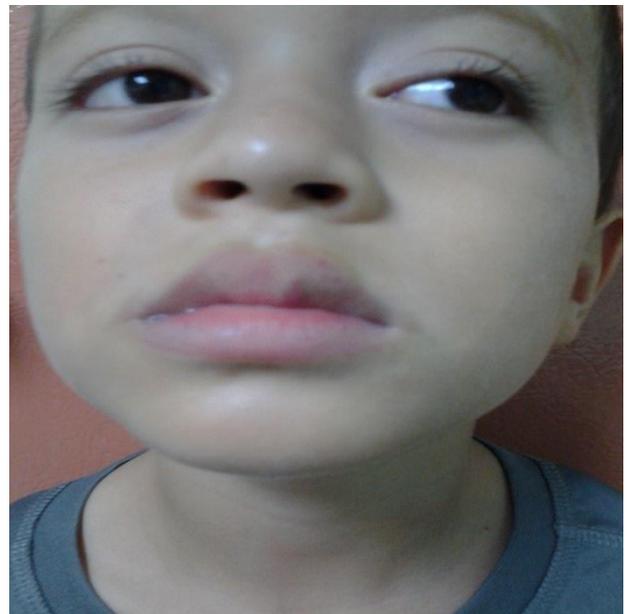
**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**



**Hemangioma antes de Propranolol**



**Hemangioma involucionado**